Revista Dermatología

actualizaciones en eccema

Vol. 1 • N.º 1 | 2020

Bibliografía comentada

Dermatitis por contacto

Recensiones sobre publicaciones en dermatitis atópica

Revisión clínica

Evaluación de la prescripción de tratamientos sistémicos inmunosupresores en la dermatitis atópica moderada a severa en adultos

Revisión

Dermatitis por contacto en población geriátrica

Novedades

Guías

CRÉDITOS

Adventan® + Protopic®
Ficha técnica

LEO

Revista Dermatología
actualizaciones en eccema
Vol. 1 • N.º 1 | 2020

Coordinador

Dr. Luis Puig Sanz
Servicio de Dermatología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

Autores

José Carlos Armario Hita
Unidad de Dermatología. Hospital Universitario de Puerto Real. Universidad de Cádiz

Diego del Ojo Cordero
Unidad de Dermatología. Hospital Universitario de Puerto Real. Universidad de Cádiz

Elena García Martín
Departamento de Medicina. Universidad de Cádiz

Javier Ortiz de Frutos
Jefe de Sección del Servicio de Dermatología. Hospital Doce de Octubre. Madrid

María José Pedrosa Martínez
Unidad de Farmacología. Hospital Universitario de Puerto Real. Servicio Andaluz de Salud

Esther Serra-Baldrich
Servicio de Dermatología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

INICIO
Adventan® + Protopic®
Ficha técnica

©2020 Laboratorios LEO Pharma, S.A.

Diseño, realización y cordinación editorial:

IMC INTERNATIONAL MARKETING & COMMUNICATION, S. A.
Alberto Alcocer 13, 1.º D
28036 Madrid
Tel.: 91 353 33 70 • Fax: 91 353 33 73
www.imc-sa.es • imc@imc-sa.es

ISBN: 978-84-7867-766-5
Soporte válido: 3/20-R-CM

Ni el propietario del copyright, ni el coordinador editorial, ni los patrocinadores, ni las entidades que avalan esta obra pueden ser considerados legalmente responsables de la aparición de información inexacta, errónea o difamatoria, siendo los autores los responsables de la misma.

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin permiso escrito del titular del copyright.

actualizaciones en
eccema
Vol. 1 • N.º 1 | 2020

índice

Editorial 2

Bibliografía comentada 3

Dermatitis por contacto 3

- Cutaneous pseudolymphoma after patch test to gold sodium thiosulfate in two patients 3
- Sensitizing fragrances in absorbent hygiene products 3
- Airborne allergic contact dermatitis caused by artichoke 3
- Severe allergic contact blepharitis from propolis 4
- Allergic contact dermatitis of head and neck by propolis contained in a shampoo 4
- Allergic contact dermatitis by Artemisia: Report of two cases 5
- Hidden risks in toys: A systematic review of pediatric toy contact dermatitis 5
- Severe treatment-resistant acute and recurrent vesicular chronic hand eczema successfully treated with dupilumab 6
- Allergic contact dermatitis from acetophenone azine in a Canadian child 6
- Non-occupational contact dermatitis: epoxy resin in dried flowers 6
- Photodermatitis from topical phenothiazines: A case series 7
- Prevalence of contact dermatitis to glucose sensors in pediatric population and the main allergens involved 7
- Sensitization following occupational exposure to methyl aminolevulinate: Report of two cases 7
- Allergic contact dermatitis from a depilatory wax 8
- Photoallergic contact dermatitis caused by wooden catholic bracelets: A report of two cases 8
- Fixed drug eruption: A new side effect of bromelain 8
- Irritant reactions to leave-on cosmetics and other products 9
- Onychomadesis secondary to allergic contact dermatitis to tioconazole contained in a nail lacquer: Description of three cases 9
- Allergic contact dermatitis to sucrose stearate in a facial moisturizing cream 10
- Allergic contact dermatitis to pentylene glycol in an eye contour cream 10
- Multiple subungual splinter haemorrhages simulating a systemic disease in a patient allergic to acrylates 10

Recensiones sobre publicaciones en dermatitis atópica 11

1. Microscopic and functional changes observed with dynamic optical coherence tomography for severe refractory atopic dermatitis treated with dupilumab 11
2. 'Barrier dysfunction in Atopic newBorns studY' (BABY): protocol of a Danish prospective birth cohort study 12
3. Systemic Immunomodulatory Treatments for Patients With Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Network Meta-analysis 13
4. Efficacy and safety of abrocitinib in adults and adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis (JADE MONO-1): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial 14
5. Atopic Diseases are Associated with Development of Inflammatory Bowel Diseases in Korea: A Nationwide Population-based Study 15
6. Machine learning applied to atopic dermatitis transcriptome reveals distinct therapy-dependent modification of the keratinocyte immunophenotype 16
7. Drug survival of systemic and biologic treatments for moderate-to-severe atopic dermatitis in adults: a multicenter retrospective observational study 17

Revisión clínica 18

Evaluación de la prescripción de tratamientos sistémicos inmunosupresores en la dermatitis atópica moderada a severa en adultos 18

Revisión 22

Dermatitis de contacto en población geriátrica 22

- Dermatitis de contacto irritativa 23
- Dermatitis de contacto alérgica 23

Novedades 26

Guías 26

INICIO
CRÉDITOS

Adventan® + Protopic®
Ficha técnica

Editorial

El eccema es una de las causas más frecuentes de consulta y plantea grandes retos diagnósticos y terapéuticos al dermatólogo. El sustrato histopatológico es la espongiosis, con un variable infiltrado inflamatorio, y el síntoma prínceps es el prurito, con sutiles variaciones, cuya consecuencia es la liquenificación, característica de las formas crónicas de estas enfermedades.

Se han producido recientemente grandes avances en nuestra comprensión de la patogenia de estas enfermedades, en especial en lo que se refiere a la dermatitis de contacto y a la dermatitis atópica, y estamos asistiendo al desarrollo de una nueva generación de fármacos llamados a modificar nuestro manejo de la dermatitis atópica.

Pretendemos abordar y dar difusión a estas novedades desde una perspectiva práctica, para lo cual hemos reunido a un equipo de expertos que editarán diversos números de una publicación, *Actualizaciones en eccema*, con el soporte editorial de International Marketing & Communication, S.A. y el patrocinio de LEO Pharma.

Cada número de *Actualizaciones en eccema* constará de un comentario editorial, una bibliografía comentada, un caso clínico, una revisión temática y un apartado de novedades (reuniones, guías, ensayos, etc.).

Los editores serán la Dra. Esther Serra, Responsable de la Unidad de Inmunoalergia Cutánea del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, en Barcelona; el Dr. José Carlos Armario, Profesor de Dermatología de la Universidad de Cádiz, y el Dr. Francisco Javier Ortiz de Frutos, Jefe de Sección de Dermatología del Hospital Universitario Doce de Octubre, en Madrid.

Editar una publicación periódica es una tarea ambiciosa, pero el interés práctico del tema y la novedad de los avances producidos lo justifican; esperamos que vuestra acogida recompense nuestro esfuerzo.

Dr. Lluís Puig Sanz

INICIO

Dermatitis por contacto

Esther Serra-Baldrich

Servicio de Dermatología.
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

García-Arpa M, Gómez-Torrijos E, Relea-Calatayud F, Santiago-Sánchez Mateos JL, Galindo-Bonilla PA, Carmona-Rodríguez M. Cutaneous pseudolymphoma after patch test to gold sodium thiosulfate in two patients. Contact Dermatitis. 2020;82:322-4

https://doi.org/10.1111/cod.13470

Se han descrito reacciones epicutáneas persistentes y tardías con diversos alérgenos de contacto, principalmente sales de oro.

El desarrollo de pseudolinfoma cutáneo (CPsL) o hiperplasia linfoide cutánea después de cualquier prueba del parche es excepcional. Sin embargo, puede ocurrir secundariamente a la prueba epicutánea con tiosulfato aurato sódico.

Los autores presentan dos casos, en ambos son mujeres de 59 y 43 años de edad, respectivamente, en los que se desarrolló en el primero y se mantuvo persistentemente en el segundo, al cabo de 3/4 semanas, una placa eritematosa en la zona de la aplicación de una prueba epicutánea a tiosulfato aurato sódico, sin relevancia clínica. El diagnóstico histológico en ambos casos fue de pseudolinfoma cutáneo.

En casos de dermatitis de contacto linfomatoide, se ha planteado la hipótesis de que esta reacción pueda ser el resultado de la estimulación de los linfocitos por reconocimiento de antígeno para que se transformen en células blásticas, aunque el mecanismo inmunológico preciso sigue sin estar claro. El uso de oro en pruebas del parche es controvertido. Se ha asociado con reacciones tardías y persistentes e incluso con la posibilidad de sensibilización activa. Además, la interpretación de las reacciones frente a este metal es difícil.

Desmedt B, Marcelis Q, Zhilivoda D, Deconinck E. Sensitizing fragrances in absorbent hygiene products. Contact Dermatitis. 2020;82:279-82

https://doi.org/10.1111/cod.13472

En una amplia gama de productos cosméticos es fácil encontrar fragancias alergénicas y, además, esa presencia no está regulada en todas las industrias en la misma medida. En Europa, los productos de higiene absorbente (AHP) solo están cubiertos por la directiva general de seguridad del producto y, por lo tanto, las fragancias pueden usarse libremente, mientras que, por el contrario, en cosméticos y juguetes el uso de estos ingredientes está regulado.

Los autores desarrollaron un método analítico para evaluar la presencia de 24 fragancias sensibilizantes en AHP. Este método permite la identificación y cuantificación simultánea y se validó utilizando el enfoque de error total, con un valor de aceptación de ± 15 %.

El método validado se aplicó para evaluar 10 AHP perfumados que constaban de cuatro tampones, tres protectores y tres toallitas sanitarias. Se identificaron ocho fragancias alergénicas en estos productos y en cinco productos estaba presente, al menos, un alérgeno por encima de 10 µg/g.

La presencia de estos alérgenos no se comunica al consumidor. Sin embargo, este es un requisito estricto en otras industrias (por ejemplo, cosméticos, juguetes) para garantizar una protección adecuada del mismo. Sabiendo que el área expuesta es más susceptible a los alérgenos e irritantes, se debería revelar la presencia de estos alérgenos. Estos productos perfumados comunican vagamente la presencia de fragancias a sus consumidores mediante el uso de palabras como "fresco" en sus envases. Los resultados de las muestras investigadas se pusieron en contexto utilizando la legislación europea sobre cosméticos y juguetes y los informes de casos disponibles en la literatura.

Con el fin de garantizar una protección más armonizada para el consumidor, se puede argumentar que el etiquetado individual de estos ingredientes en el envase sería beneficioso, especialmente porque se sabe que la mucosa genital es más susceptible a los alérgenos e irritantes.

Samaran Q, Clark E, Dereure O, Sparsa A, Du-Thanh A, Raison-Peyron N. Airborne allergic contact dermatitis caused by artichoke. Contact Dermatitis. 2020;82:395-7

https://doi.org/10.1111/cod.13480

La alcachofa de globo *(Cynara scolymus L.)* es parte de la familia Compositae (Asteraceae). Ya se usaba

como verdura en el antiguo Egipto y se cultiva en el sur de Europa desde el siglo XV. A diferencia de otras Compositaes, las alcachofas sintetizan un número limitado de lactonas sesquiterpénicas, principalmente cinaropicrina, grosheimina y su derivado 8-desoxi-11,13-dihidroxi-grosheimina, presentes mayoritariamente en las hojas.

Caso 1

Una mujer no atópica de 71 años fue derivada para evaluación de lesiones eritematosas y edematosas en la cara y antebrazo izquierdo con descamación. Ambos episodios ocurrieron poco después de que manipulara alcachofas y cardos (cardo de alcachofa; *Cynara cardunculus*) en su jardín.

Las pruebas epicutáneas practicadas mostraron reacciones positivas con la mezcla de lactonas sesquiterpénicas 0,1 % pet. (+ en D2, ++ en D4), Compositae mix (CM) II 5 % pet. (++ en D2 y D4), extracto de crisantemo *(Chrysanthemum cinerariaefolium)* 1,0 % pet. (+ en D2, ++ en D4), partenolida 0,1 % pet. (+ en D4) y con la hoja de alcachofa en fresco (+ en D2, ++ en D4).

Caso 2

Un hombre de 41 años con antecedentes de rinoconjuntivitis estacional fue derivado por lesiones eccematosas graves en la cara, el cuello y los antebrazos.

Las lesiones cutáneas aparecieron cuando trabajó como empleado temporal en una cooperativa agrícola (donde había estado trabajando durante 4 años), principalmente manipulando alcachofas. Se probaron las mismas series de pruebas de parche que en la paciente anterior y las reacciones fueron positivas al metildibromo glutaronitrilo al 0,5 % en pet. (+ en D3), mezcla STL 0,1 % pet. (++ en D3), CM II 5 % pet. (? + en D3), tallo de alcachofa (+ en D2 y D3), y tallo y hoja de alcachofa secos.

La dermatitis de contacto alérgica ocupacional y no ocupacional causada por alcachofas se ha reportado desde principios del siglo xx, principalmente entre jardineros, manipuladores de alimentos y vendedores de vegetales.

Besner Morin C, Alipour Tehrany Y, Sasseville D. Severe allergic contact blepharitis from propolis. Contact Dermatitis. 2020;82:399-400

https://doi.org/10. 1111/cod.13484

Una mujer de 58 años refería un historial de 1 año de dermatitis bilateral de los oídos, seguida de blefaroconjuntivitis 8 meses después. Después de enterarse de la alergenicidad de la metilisotiazolinona, dejó de usar todos los cosméticos que contenían isotiazolinonas y cambió a productos "naturales". Su dermatitis empeoró progresivamente.

La prueba de parche se realizó con la serie estándar del Grupo de Dermatitis de Contacto de América del Norte (NACDG) (AllegEAZE, SmartPractice, Calgary, Canadá) complementada con una serie completa de cosméticos (Chemotechnique Diagnostics, Vellinge, Sweden) y 17 productos personales que la paciente había dejado de usar previamente. En el día D4 solo uno mostró una reacción positiva, correspondiéndose al propóleo (+).

El propóleo estaba presente en muchos de sus productos, incluidos los productos naturales recién comprados que había estado utilizando como sustitutos de sus cosméticos anteriores. Los productos que contienen propóleo incluían rímel, sombra de ojos, lápiz de cejas, delineador de ojos, champús y una crema "terapéutica" para el eccema. También admitió haber aplicado una crema casera que contenía cera de abejas e ingerir propóleo.

El caso ilustra la importancia de sospechar la presencia de propóleo en diferentes tipos de cosméticos, especialmente si están etiquetados como "naturales".

Navarro-Triviño FJ, Ruiz-Villaverde R. Allergic contact dermatitis of head and neck by propolis contained in a shampoo. Contact Dermatitis. 2020;82:409-10

https://doi.org/10.1111/cod.13491

Una mujer de 42 años fue derivada al departamento de eccema de contacto con eccema localizado en cabeza y cuello de 6 meses de evolución. Durante el interrogatorio a la paciente, ella informó sobre el uso de un nuevo champú (champú Propol-mel®, NadiPrana, Tarragona, España) en los últimos 8 meses, con la aparición de un prurito intenso después de cada aplicación del mismo. Sin embargo, continuó usándolo, ya que lo consideraba un producto natural e inofensivo. La paciente negó la existencia de síntomas digestivos relacionados con el consumo de miel.

El examen físico mostró eccema subagudo localizado en la cabeza y el cuello con descamación más marcada en los párpados, y pápulas y placas confluentes eritematosas y edematosas en el escote.

La paciente mostró una reacción positiva en la prueba de parche al propóleo 10 % pet. y al ácido cafeico fenil éster 1 % pet.

Se diagnosticó como dermatitis alérgica de contacto causada por propóleo presente en el champú y se prescribió un cambio de champú. La eliminación completa de las lesiones se logró al cabo de unas 6 semanas, y no se observó recurrencia a los 3 meses de seguimiento.

Las pruebas de parche son esenciales para confirmar la sospecha de eccema de contacto alérgico al propóleo.

Es frecuente la sensibilización cruzada a las especies de *Myroxylon,* la mezcla de fragancias y la colofonia.

La prevalencia de las reacciones positivas por epicutáneas al propóleo alcanza un 1,9-3,5 %, según la literatura. La composición del propóleo varía según la planta de origen, es decir, la flora local. Aunque se han identificado más de 300 componentes, normalmente se compone de un 30 % de cera, un 50 % de resinas y bálsamos, un 10 % de aceites esenciales y un 5 % de polen, más alcohol cinámico y flavonoides.

Los alérgenos con mayor poder sensibilizante presentado en el propóleo son los ésteres del ácido cafeico (cafeto de feniletilo y cafeato de metilbutenilo).

Los autores presentan un nuevo caso de dermatitis de contacto alérgica al propóleo. El uso de productos cosméticos de contenido natural (biocosméticos) ha crecido exponencialmente en los últimos años y esta comercialización puede confundir al paciente, haciéndole creer que estos productos son inofensivos y no sensibilizantes. Además, el eccema puede mostrar patrones que sugieren diagnósticos incorrectos, como dermatitis atópica en adultos.

Es muy importante una buena anamnesis y una extensa educación del consumidor acerca de los llamados "productos naturales".

Wu P, He Y, Zeng Z, Yang Z, Li Y. Allergic contact dermatitis by Artemisia: Report of two cases. Contact Dermatitis. 2020;83:31-2

https://doi.org/10.1111/ cod.13495

Los autores muestran dos casos de dermatitis de contacto alérgica causada por la planta de *Artemisia,* confirmada por pruebas de parche e identificación de la planta por botánicos. Es probable que *Artemisia Willdenow* y *Artemisia lavandulifolia Candolle,* ampliamente utilizadas como hierbas tradicionales en el sudeste de China, sean alérgenos de contacto.

Caso 1

Una mujer de 45 años se presentó en la unidad de eccema con un historial de eritema y vesículas de 1 mes de evolución localizadas en su abdomen y eritema ocasional en sus extremidades superiores. Desde 1 mes antes, ella, su suegra y amigos se habían ido aplicando vendajes que contenían jugo de plantas de *Artemisia* en su piel de la zona abdominal para tratar calambres, guiados por un médico tibetano local.

La prueba del parche mostró una reacción positiva intensa a *Artemisia indica Willdenow* y una reacción positiva a *Artemisia lavandulifolia Candolle.*

Caso 2

Una mujer de 76 años, suegra de la paciente mencionada anteriormente, desarrolló eritema y vesículas en su abdomen de 1 mes de evolución, seguida de erosiones y exudación después de contactar con los apósitos que contenían el mismo ingrediente de *Artemisia.*

Existen trabajos que muestran que la rinitis alérgica inducida por el polen de *Artemisia* y el asma se asocian con el genotipo de antígeno leucocitario humano clase II.

Las proteínas de transferencia de lípidos en la planta de *Artemisia* han sido implicadas como alérgenos principales que causan la alergia alimentaria relacionada en China.

Fenner J, Hadi A, Yeh L, Silverberg N. Hidden risks in toys: A systematic review of pediatric toy contact dermatitis. Contact Dermatitis. 2020;82:265-71

https://doi.org/10.1111/cod.13500

La dermatitis de contacto alérgica a juguetes de metal y joyas para niños es bien conocida; sin embargo, existe una amplia gama de riesgos para la piel en muchos más juguetes. Con el objetivo de identificar y dar a conocer el riesgo asociado de dermatitis de contacto ocasionada por los juguetes de los niños, los autores buscaron artículos en la base de datos de PubMed desde su creación hasta el 9 de septiembre de 2019. Los estudios fueron elegibles si informaban un nuevo caso de dermatitis de contacto secundaria a la interacción con un juguete en pacientes cuyas edades estaban comprendidas desde el nacimiento hasta los 18 años. Un juguete se definió como algo con lo que los niños interactuaban para entretenerse durante el tiempo libre.

En esta revisión de la base de datos PubMed, los autores filtraron los datos por edad e idioma, lo que podría haber impedido detectar casos en adultos que podrían extrapolarse a niños. Además, se excluyeron varios artículos basados solo en el título. Un total de 1.312 artículos fueron identificados y revisados manualmente para los criterios de inclusión. La revisión de los artículos encontró 25 artículos originales para su consideración y se descubrió que varios juguetes estaban asociados con dermatitis de contacto. Estos juguetes incluían productos electrónicos, coches, bisutería, bicicletas, pelotas, *smiles*, Play-Doh y plastilina. En la parte electrónica estaban implicados los controladores de videojuegos, teléfonos móviles, iPads y ordenadores.

En conclusión, todavía existe una necesidad no satisfecha de observación de este segmento de la industria para el etiquetado de contenidos y la vigilancia continua. Es muy importante que se puedan revisar los ingredientes químicos de los juguetes cuando se sospecha dermatitis de contacto alérgica para evaluar adecuadamente al paciente.

INICIO

Si bien hay pocos informes de reacciones cutáneas relacionadas con los juguetes infantiles y, en general, estos productos son seguros, parece existir la presencia de ingredientes no regulados en algunos de los juguetes, especialmente aquellos dirigidos a niños en edad escolar y secundaria. Para limitar la dermatitis de contacto, la regulación del contenido de los bienes de consumo, incluidos los juguetes, ha demostrado ser beneficiosa.

Halling A-S, Zachariae C, Thyssen JP. Severe treatment-resistant acute and recurrent vesicular chronic hand eczema successfully treated with dupilumab. Contact Dermatitis. 2020;83:37-8

https://doi.org/10.1111/ cod.13501

El eccema crónico de la mano (CHE) es un término general que cubre diferentes subtipos. La dermatitis de contacto irritante y alérgica son etiologías comunes, pero muchos casos no pueden explicarse por factores estresantes exógenos. La distinción entre el eccema endógeno y endógeno de la mano es artificial, ya que CHE en última instancia mostrará tanto deterioro de la barrera cutánea como inflamación.

Un hombre de 67 años, jubilado, fue derivado a la consulta de dermatitis por contacto, con aparición repentina de eccema vesicular agudo y recurrente en la mano. Se localizaba en la zona palmar de ambas manos con ciclos de 4 semanas. No tenía enfermedades previas o concurrentes, ni alergia ni antecedentes atópicos.

La prueba epicutánea se realizó con la serie estándar de referencia europea, una serie estándar extendida del propio departamento, una serie de fragancias y una batería de caucho, así como los productos de cuidado personal del paciente. Los resultados de todas las pruebas del parche fueron negativos y no fue posible identificar ninguna otra exposición o desencadenante exógeno.

Durante 3 años recibió tratamiento con diferentes terapias médicas y no médicas, incluidos corticosteroides tópicos de alta potencia (propionato de clobetasol al 0,05 %), baños de permanganato de potasio, alquitrán de hulla, terapia ultravioleta B de banda estrecha, metotrexato 25 mg/semana, azatioprina 150 mg/día y ciclosporina 200 mg/día. El paciente no mostró una mejoría mantenida con ninguno de estos tratamientos, lo que condujo a considerar la administración de dupilumab con dosis de carga de 600 mg, seguida de dosis de 300 mg cada 2 semanas. Transcurridas 2 semanas de tratamiento con dupilumab, el paciente experimentó una mejoría espectacular de su CHE. En la visita correspondiente a la semana 4, el CHE estaba eliminado por completo y no se observaron recurrencia después de 3 meses de seguimiento.

Aunque el mecanismo fisiopatológico del eccema vesicular agudo y recurrente resistente de la mano aún no se ha dilucidado, este caso indica que IL-4 e IL-13 deben desempeñar importantes funciones patogénicas. Se necesitan ensayos clínicos para examinar el efecto de dupilumab en CHE.

Besner Morin C, Stanciu M, Miedzybrodzki B, Sasseville D. Allergic contact dermatitis from acetophenone azine in a Canadian child. Contact Dermatitis. 2020;83:41-2

https://doi.org/10.1111/cod.13504

Las pruebas epicutáneas con alérgenos disponibles comercialmente a menudo son negativas en casos de sospecha de dermatitis alérgica de contacto (ACD) en las espinilleras y los zapatos. Recientemente, la cromatografía líquida de alto rendimiento de muestras de espinilleras hechas de acetato de etilvinilo (EVA) permitió el descubrimiento del alérgeno denominado acetofenona azina (AA) como la causa de ACD en niños europeos. Los autores presentan un caso de dermatitis por contacto por el uso de una espinillera ocasionada por la AA y una dermatitis de contacto por calzado deportivo en un niño norteamericano. Se trataba de un niño de 6 años que comenzó a jugar al fútbol y, progresivamente, fue mostrando una dermatitis eccematosa en la parte anterior de las piernas, localizada justamente en el lugar donde contactaba con el núcleo de EVA de las espinilleras. La prueba epicutánea se debe realizar con AA al 0,1 % en vaselina o acetona.

Vico-Alonso C, Tous-Romero F, Muñoz-González H, Sánchez-Bayton Griffith C, Ortiz de Frutos FJ. Non-occupational contact dermatitis: epoxy resin in dried flowers. Contact Dermatitis. 2020;83:45-7

https://doi.org/10.1111/cod.13507

Los autores presentan un caso de dermatitis de contacto alérgica debida a éter diglicidílico de resina epoxídica de bisfenol A (DGEBA-ER) utilizada en el proceso de secado de flores.

Una mujer de 41 años fue derivada a su clínica de contacto con una historia de 3 días de evolución, que mostraba un eccema con prurito intenso localizado en la cara y ambas manos.

El examen clínico mostró unas lesiones localizadas y bien delimitadas en los párpados, mejillas, pliegues nasolabiales y mentón. Ambas orejas también fueron afectadas. Algunas pápulas eritematosas cubrían el escote y la cara dorsal de los dedos.

Cuando se le preguntó sobre pasatiempos, explicó que había estado siguiendo los tutoriales de YouTube sobre

cómo fabricar flores secas con resina. Las epicutáneas reflejaron una reacción +++ por resina epoxi al día 3 y día 7.

Aunque la dermatitis por contacto alérgica a resinas generalmente se desarrolla por la exposición ocupacional, algunos documentos enfatizan que las fuentes de sensibilización doméstica también son importantes (pegamentos para pasatiempos, pintura/revestimiento de botes, pintura de suelo o techo).

Cariou C, Droitcourt C, Osmont MN, Marguery MC, Dutartre H, Delaunay J, et al. Photodermatitis from topical phenothiazines: A case series. Contact Dermatitis. 2020;83:19-24

https://doi.org/10.1111/cod.13509

En Europa, la fotosensibilidad por contacto a las fenotiazinas es bien conocida, particularmente en los países del sur. Las fenotiazinas tópicas son ampliamente utilizadas y vendidas sin receta (OTC) para el tratamiento de las picaduras de mosquitos y el prurito en Francia. Los autores pretenden en este trabajo informar una serie de casos con fotodermatitis después del uso de fenotiazinas tópicas.

Se realizó un estudio retrospectivo de casos de dermatitis de contacto por fenotiazinas observados en centros de fotodermatología franceses. En total, se incluyeron 14 pacientes con diagnóstico de dermatitis de contacto por fenotiazinas. Estos pacientes desarrollaron eccema en los lugares de aplicación, y en 13 casos la erupción se extendió a zonas fotodistribuidas. Los productos tópicos que contienen isotipendilo fueron la causa más común de fotodermatitis. Un paciente tenía eccema fotoagravado debido a una crema de prometazina. Todos los pacientes dejaron de usar fenotiazinas tópicas y fueron tratados con éxito con corticosteroides tópicos. Un paciente recayó y desarrolló una erupción persistente lumínica. En los nueve casos testados por los autores, la prueba de fotoparche a la fenotiazina tópica utilizada "tal cual" fue positiva. No se analizaron isotipendilo, clorprometazina ni los excipientes de los productos. Las pruebas de fotoparche de clorpromazina y prometazina fueron positivas en 8 de 12 y 7 de 13, respectivamente.

El uso de isotipendilo y prometazina como medicamentos de venta libre (o incluso recetados) debe limitarse debido a las reacciones graves y la sensibilización a otras fenotiazinas que, en consecuencia, deberán evitarse.

Los rayos UVA están asociados con la fotosensibilidad a la fenotiazina, como en la mayoría de las fotosensibilizaciones inducidas por fármacos. Algunos pacientes también reaccionaron a los rayos UVB incluidos en la irradiación del espectro policromático.

El presente informe confirma la necesidad de mantener la clorpromazina y la prometazina en la serie de prueba de fotoparche como un marcador diagnóstico de la fotoalergia de fenotiazina, según la Sociedad Europea de Dermatitis de Contacto.

Vidal-Albareda C, Yelmo-Valverde R, Solórzano-Zepeda C, Rodríguez-Muñoz N, De la Hoz Caballer B, González de Olano D. Prevalence of contact dermatitis to glucose sensors in pediatric population and the main allergens involved. Contact Dermatitis. 2020;83:47-9

https://doi.org/10.1111/cod.13511

Los resultados de este trabajo demuestran la alta prevalencia de dermatitis de contacto alérgica en niños con diabetes mellitus (DM) tipo I que usan sensores de glucosa.

Entre marzo de 2019 y febrero de 2020, los autores mantuvieron un seguimiento de los pacientes que consultaban de forma consecutiva en la clínica de endocrinología pediátrica para revisar sus sensores. Se evaluaron un total de 275 sensores (189 FreeStyle®, 37 Enlite®, 36 Dexcom G6® y 14 Dexcom G5®) en 264 pacientes con DM tipo I. Se detectaron un total de 19 reacciones cutáneas (6,9 %) a sensores de glucosa en 14 pacientes (5,3 %). Cuatro pacientes reaccionaron a más de un dispositivo.

En dicha población, el 6,9 % de las reacciones a los sensores de glucosa (equivalente al 5,3 % de los pacientes) se diagnosticaron como dermatitis de contacto alérgica. FreeStyle® fue el dispositivo que causó la mayoría de las reacciones (11 de 19) y el acrilato de isobornil (IBOA) fue el alérgeno principal involucrado en esas reacciones (7/19), seguido de colofonia (1/19) y cianoacrilato de etilo (1/19).

Hartmann J, Enk AH, Gholam P. Sensitization following occupational exposure to methyl aminolevulinate: Report of two cases. Contact Dermatitis. 2020;83:50-2

https://doi.org/10.1111/cod.13513

La terapia fotodinámica (PDT) se usa ampliamente para el tratamiento de diferentes tipos de cánceres cutáneos no melanoma. Después de un curetaje suave, el fotosensibilizador, ácido 5-aminolevulínico (ALA) o metilaminolevulinato (MAL), se aplica bajo oclusión durante 3 horas. ALA o MAL penetran en la piel y se convierten enzimáticamente en protoporfirina IX. A través de la activación de la luz, se producen especies de oxígeno

citotóxicas que conducen a la destrucción selectiva de las células neoplásicas.

En este documento informan sobre dos pacientes con exposición ocupacional a MAL, que se sensibilizaron a dicho agente.

Una mujer de 60 años presentó lesiones eritematosas e hiperqueratósicas, así como fisuras dolorosas en ambas manos, especialmente en la punta de los dedos. La paciente había estado trabajando en Terapia Física Descongestiva (TFD) durante más de 20 años (5 días a la semana) y había estado expuesta a MAL durante más de 17 años. Su trabajo diario actual incluía la aplicación y extracción de ALA, MAL y vendajes oclusivos en varios pacientes por día, usando regularmente guantes de protección.

El otro caso se correspondía con una mujer de 57 años que trabajaba en el mismo departamento desde hacía unos 10 años, 5 días a la semana, realizando las mismas tareas.

La sensibilización a MAL y la dermatitis alérgica de contacto resultante no solo es un evento adverso importante en pacientes que reciben tratamiento repetitivo con TFD, sino también en individuos con exposición ocupacional.

Tous-Romero F, Vico-Alonso C, Pinilla-Martín B, Ortiz de Frutos J. Allergic contact dermatitis from a depilatory wax. Contact Dermatitis. 2020;83:65

https://doi.org/10.1111/cod.13530

La colofonia es un subproducto natural derivado de la destilación del aceite de árbol Pinaceae. Debido a su pegajosidad y propiedades emulsionantes y aislantes, se utiliza en una amplia variedad de productos comunes, como adhesivos, cosméticos y artículos de tocador.

Una mujer de 44 años se presentó con una historia de 5 horas de evolución en forma de placas pruriginosas, edematosas, que afectaban el área periorbital y el labio superior. Las lesiones cutáneas se desarrollaron 16 horas después de la depilación con cera de las cejas y el labio superior. Se prescribió un curso corto de esteroides sistémicos con resolución de la erupción. Los resultados de las pruebas epicutáneas fueron positivos el día 3 y día 7 para sulfato de níquel (+), colofonia (+) y diclorhidrato de etilendiamina (++). Se descubrió que el producto de depilación con cera utilizado para la paciente contenía colofonia.

Se describe un nuevo caso de eccema de contacto alérgico debido a colofonia contenida en los productos de depilación, que es una asociación esperable, pero poco reportada en la literatura.

Antelmi A, Svedman C, Bruze M, Zimerson E, Aresta A, De Benedetto GE, et al. Photoallergic contact dermatitis caused by wooden catholic bracelets: A report of two cases. Contact Dermatitis. 2020;83:71-3

https://doi.org/10.1111/cod.13539

La madera se utiliza para fabricar muebles, utensilios domésticos, instrumentos musicales y adornos, como joyas artesanales. La dermatitis ocupacional puede ocurrir en leñadores y carpinteros porque están expuestos al serrín. El contacto repetido con productos de madera ya terminados puede, asimismo, causar dermatitis alérgica de contacto (ACD), como es el caso de músicos profesionales o aficionados.

Dos pacientes, mujeres de 26 y 34 años, mostraron un eccema agudo localizado principalmente en el antebrazo derecho, con extensión al dorso de la mano. La historia reveló que en verano ambas pacientes habían usado una especie de brazalete católico de pedazos de madera con imágenes religiosas icónicas impresas.

Las series estándares de pruebas del parche y fotoparche fueron negativas, mientras que las pruebas de fotoparche con serrín de madera al 5 % en vaselina produjeron una reacción positiva (++) en ambas pacientes de cada una de sus pulseras respectivas.

Posteriormente, las dos pacientes fueron sometidas a pruebas de parche y fotoparche con las tiras de TLC y el extracto de acetona hecho de sus propias pulseras. Si bien los resultados de las pruebas de parche fueron negativos, la prueba de fotoparche mostró una reacción positiva al mismo punto en ambas pacientes. La mancha correspondiente en la tira a la reacción de la piel se raspó y extrajo en acetona y se analizó por cromatografía de gases-espectrometría de masas (GC-MS). Se identificaron dos compuestos de cumarina, 8,8-dimetil-2H, 8H-benzo [1,2-b: 3,4-b0] dipirano-2-ona y 8,8-dimetil-2H, 8H-benzo [1,2-b: 5,4-b0] dipirano-2-ona. La madera utilizada para hacer las pulseras se identificó mediante análisis de microscopía óptica, que se realizó en el Laboratorio de Tecnología de la Madera, Universidad de Bari. Ambas pulseras fueron hechas de madera *Brosimum*.

Se han reportado pocos casos de dermatitis de contacto a pulseras de madera.

Kutlu Ö, Demirbaş A, Elmas ÖF, Güvenç U, Metin A. Fixed drug eruption: A new side effect of bromelain. Contact Dermatitis. 2020

https://doi.org/10.1111/cod.13658

El eritema fijo pigmentario es un tipo distintivo de reacción cutánea a un alimento o a un medicamento que

INICIO

se repite característicamente en los mismos lugares al volver a exponerse al fármaco/alimento sospechoso. Es responsable de, aproximadamente, el 10 % de todas las reacciones adversas a medicamentos. La etiología exacta de la enfermedad es desconocida. Hay muchos medicamentos que pueden estar implicados, como fluconazol, ciprofloxacina, doxiciclina, claritromicina, fenitoína y medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

La bromelina es un conocido suplemento herbal extraído del tallo de la piña utilizado en numerosas indicaciones debido a su efecto antiinflamatorio, anticancerígeno, inmunomodulador y por sus propiedades antitrombóticas.

Un paciente varón de 33 años presentó una erupción pruriginosa de color marrón violáceo en la región inguinal izquierda de 1 semana de evolución. No tenía otro historial de consumo de drogas, excepto la bromelina en los últimos 10 días. Había comenzado a tomar bromelina 50 mg/día por sus supuestos efectos antitumorales e inmunoestimulantes. No tenía antecedentes de ninguna enfermedad. El examen dermatológico reveló una placa marrón-púrpura, marcadamente delimitada, de 5 cm de diámetro en la región inguinal. Se interrumpió la ingesta de bromelina y se inició propionato de clobetasol tópico como tratamiento. La lesión se resolvió con hiperpigmentación residual posinflamatoria. Después de tomar nuevamente una dosis de bromelina como prueba de provocación oral, las lesiones comenzaron al día siguiente en la misma región con prurito, confirmando el diagnóstico de sospecha.

Goossens A, Huygens S, Gilissen L. Irritant reactions to leave-on cosmetics and other products. Contact Dermatitis. 2020;82:227-8

https://doi.org/10. 1111/cod.13438

Los cosméticos sin enjuague, como el maquillaje para los ojos, los desmaquillantes y las bases, pueden ocasionalmente ser responsables de reacciones irritantes después del uso repetido o cuando el parche se prueba "tal cual". Los autores presentan algunos ejemplos y discuten diversas posibles causas.

Observan reacciones irritantes de la prueba de parche a una base de maquillaje para ojos y a una base, ambas probadas "tal cual" en una paciente que informó sobre la aparición de una dermatitis leve ocasional en la cara y los párpados. En el examen del producto encontraron que los componentes enumerados en la parte superior de las formulaciones de cada cosmético contenían tanto isoparafina C11-13 como isododecano (C10-14). Estas son mezclas de hidrocarburos alifáticos de cadena ramificada derivados del destilado de petróleo.

Otras isoparafinas, como el isohexadodecano, el isohexadecano, el isoeicosano y el isooctano, también se usan en cosméticos. Estos tienen solventes, acondicionadores de la piel y, a veces, propiedades de disminución de la viscosidad y emolientes.

Estos ingredientes no solo están presentes en el maquillaje de ojos resistente al agua, como el rímel, el delineador de ojos, la sombra y las bases de sombra de ojos y en los respectivos desmaquillantes de ojos (generalmente formulados como una solución de dos componentes que se necesitan mezclar antes de usar), sino también en acondicionadores para el cabello, geles de ducha, antitranspirantes, desodorantes, cosméticos de color (cremas de base –maquillaje– que contienen agentes colorantes, como óxidos férricos), productos para el cuidado solar y para el cuidado de la piel. Para diagnosticar la alergia de contacto de otros ingredientes presentes, estos productos no deben ser probados con parches "tal cual", sino probados mediante pruebas semiabiertas o quizás pruebas repetidas de aplicación abierta para evitar irritaciones.

Romita P, Guarneri F, De Prezzo S, Dimauro D, Ambrogio F, Bonamonte D, et al. Onychomadesis secondary to allergic contact dermatitis to tioconazole contained in a nail lacquer: Description of three cases. Contact Dermatitis. 2020;82:242-3

https://doi.org/10.1111/cod.13446

La onicomadesis es la separación proximal de la placa de la uña de la matriz causada por una detención temporal del crecimiento de la uña. Los factores epidemiológicos incluyen traumatismos en las uñas, fármacos sistémicos, infecciones y algunas enfermedades autoinmunes. Hasta donde se conoce, solo se ha informado en la literatura sobre un caso de una asociación entre la onicomadesis y la dermatitis por contacto alérgica (ACD). Los autores presentan tres casos de onicomadesis asociada con ACD, causada por tioconazol contenido en una laca de uñas.

Dos mujeres de 24 y 31 años, respectivamente, y un hombre de 25 años se presentaron en su departamento con perionixis, vesículas con picazón y un exudado purulento de los dedos gordos del pie.

Los tres pacientes habían estado aplicando, durante un periodo que variaba desde unas pocas semanas hasta 3 meses, una laca de uñas (Trosid®) que contenía tioconazol y ácido undecilénico para tratar lo que sospechaban que era una infección micótica de las uñas.

Unas semanas después de la resolución de la dermatitis aguda, se realizaron pruebas epicutáneas con la serie de referencia SIDAPA (Società Italiana Dermatologia Allergologica Professionale Ambientale) y la laca de uñas "tal cual".

Las lecturas se realizaron los días D2, D4 y D7, y mostraron una reacción positiva a la laca de uñas "tal cual" en todos los pacientes. La mujer de 24 años también fue positiva a la metilisotiazolinona. Posteriormente, se realizaron pruebas de parche con todos los ingredientes de la laca de uñas y todos los pacientes dieron positivo al tioconazol al 1,0 % eth. Es de destacar que, en el seguimiento dentro de las 6 semanas posteriores a la resolución de la dermatitis aguda, todos los pacientes mostraron onicomadesis de los dedos gordos del pie previamente involucrados. La ACD (y subsiguiente onicomadesis) a tioconazol podría subestimarse, porque los pacientes podrían considerar que las reacciones alérgicas son irritantes o infecciosas y/o no informan el uso del medicamento tópico a su médico.

Raison-Peyron N, Aerts O, Dereure O. Allergic contact dermatitis to sucrose stearate in a facial moisturizing cream. Contact Dermatitis. 2020;82:245-6

https://doi.org/10.1111/cod.13449

Un niño de 13 años, con antecedentes de dermatitis atópica durante la infancia, fue derivado para la evaluación de lesiones cutáneas pruriginosas, eritematopapulosas faciales. La historia reveló que el niño había comenzado a usar una crema hidratante facial dos veces al día debido a su piel seca. Tras la interrupción de la crema, la dermatitis se resolvió espontáneamente en 2 semanas.

Las pruebas epicutáneas se realizaron con la serie de referencia europea y una serie de cosméticos, y con la presunta crema facial "tal cual". Las pruebas leídas los días D2 y D3 fueron negativas, excepto para una reacción dudosa (? +) a la crema hidratante en el D3. Por lo tanto, se realizó una prueba de aplicación abierta repetida (ROAT) dos veces al día con la crema sospechosa en la cara palmar de su antebrazo, lo que reveló una reacción cutánea folicular claramente positiva tras 2 días de provocación.

Posteriormente, los ingredientes de la crema culpable, proporcionados por el fabricante, también se probaron con parches. Solo la prueba de parche con estearato de sacarosa 3,5 % ac. fue positivo (++) en los días D2 y D3. Curiosamente, una prueba de parche que contenía polistearato de sacarosa (1,5 % pet.), un ingrediente separado de la crema, permaneció negativa, pero un ROAT adicional con este ingrediente particular, realizado como anteriormente, fue positivo después de 2 días.

Este caso confirma el potencial sensibilizante del estearato de sacarosa y resalta, una vez más, la necesidad de probar con parches todos los ingredientes individuales de un producto cosmético, también para identificar nuevos sensibilizantes cosméticos. Además, apoya el hecho de que, en caso de duda, puede valer la pena un ROAT no solo con un producto sospechoso, sino también con un ingrediente cosmético sospechoso contenido en dicho producto.

Gallo R, Russo R, Trave I, Murgioni F, Parodi A. Allergic contact dermatitis to pentylene glycol in an eye contour cream. Contact Dermatitis. 2020;82:254-5

https://doi.org/10.1111/cod.13454

Una paciente de 90 años de edad presentaba eccema severo de sus párpados y regiones periorbitales. Este eccema había comenzado 5 meses antes y había empeorado progresivamente, a pesar del tratamiento que se realizaba con esteroides tópicos y sistémicos. La paciente informó haber aplicado varios emolientes no especificados.

Se realizaron epicutáneas SIDAPA, una serie cosmética y algunos productos tópicos proporcionados por el paciente. Estos incluían Toleriane Ultra Yeux® (La Roche-Posay), una crema para el contorno de ojos que había usado durante algún tiempo. La crema para el contorno de ojos, probada "tal cual", causó una reacción + en los días D2 y D3. La paciente también reaccionó al alcohol bencílico (+ en D2 y D3) presente en la serie cosmética. Según sus etiquetas, ni la crema para el contorno de ojos ni ningún otro producto traído por el paciente contenía alcohol bencílico. Una prueba de aplicación abierta repetida realizada con la crema para el contorno de ojos en la fosa antecubital fue claramente positiva en 2 días. El fabricante proporcionó pentilenglicol al 5 % en solución de agua/alcohol (partes iguales) (+ en D2, D3 y D4).

El pentilenglicol (1,2-dihidroxipentano; CAS n.º 5343-92-0) es un solvente, humectante y conservante que a menudo se usa en cosméticos como una alternativa al propilenglicol porque, aunque tiene una estructura y propiedades similares, se considera que está asociado a un menor riesgo de reacciones cutáneas alérgicas e irritantes.

García-Gil MF, Briñez Giraldo T, Garcés-Sotillos MM. Multiple subungual splinter haemorrhages simulating a systemic disease in a patient allergic to acrylates. Contact Dermatitis. 2020;82:262-4

https://doi.org/10.1111/cod.13458

Actualmente, los acrilatos son una causa importante de dermatitis de contacto alérgica (ACD), con una presentación clínica extremadamente variada. Los autores presentan un cuadro clínico atípico: múltiples hemorragias en astilla sin lesiones asociadas causadas por acrilatos.

Una mujer de 40 años acudió a Urgencias enviada por su médico general después de presentar hemorragias as-

tilladas que se habían desarrollado en el transcurso de 1 semana. Las pruebas diagnósticas que se le practicaron incluyeron un electrocardiograma, un ecocardiograma, una radiografía de tórax, un análisis de orina y un análisis de sangre, sin ninguna anormalidad. El cultivo de los raspados de las uñas fue negativo para dermatofitos. Una historia clínica detallada señaló que había usado regularmente esmalte de uñas permanente durante los últimos 3 años, sin usar lámparas UV o LED para curar los esmaltes de uñas.

Los resultados de las epicutáneas fueron positivos +++ para el 2-hidroxietil metacrilato al 1 % (HEMA), 2-hidroxipropil metacrilamida al 2 % (HPMA), etilenglicol dimetacrilato 2 % (EGDMA) y ++ para los propios productos de la paciente. Los alérgenos mencionados se identificaron en las etiquetas de los propios productos de la paciente.

Los autores muestran con este caso una manifestación atípica de alergia de contacto causada por acrilatos que simula una enfermedad sistémica.

Recensiones sobre publicaciones en dermatitis atópica

Javier Ortiz de Frutos

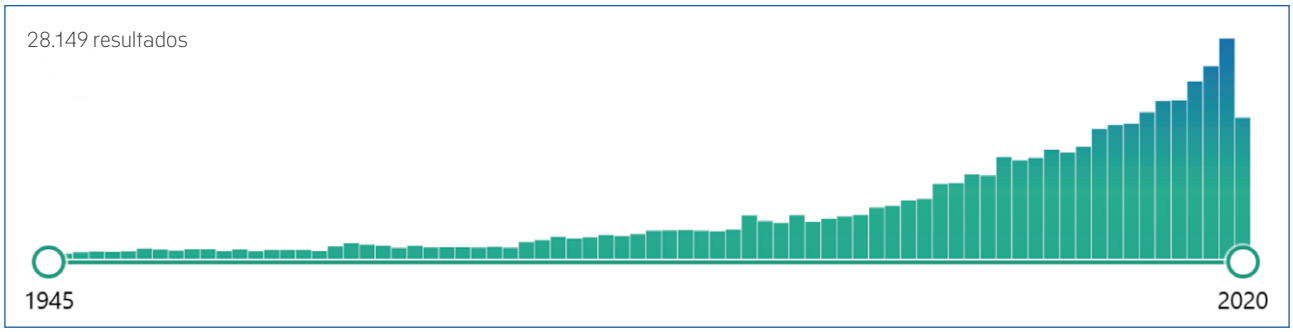
Jefe de Sección del Servicio de Dermatología. Hospital Doce de Octubre. Madrid

EL INTERÉS POR LA DERMATITIS ATÓPICA SE HA DISPARADO

Si realizamos una búsqueda en PubMed simplemente con el término "atopic dermatitis", encontraremos que nos ofrece 28.149 resultados. En el gráfico inferior podemos ver esos resultados presentados por año de publicación.

De los datos, se observa que se duplican los casos cada 10 años: en 1999 hubo 486 publicaciones, en 2009 hubo 912, en 2019 hubo 1.933 y en lo que va de 2020 ya ha habido 1.226 (búsqueda realizada el 14 de julio de 2020).

El ínterés por la investigación en dermatitis atópica se ha disparado en los últimos años y la curva de publicaciones ha adquirido una forma exponencial.



Fuente: PubMed.

1. Manfredini M, Liberati S, Ciardo S, Bonzano L, Guanti M, Chester J, et al. Microscopic and functional changes observed with dynamic optical coherence tomography for severe refractory atopic dermatitis treated with dupilumab. Skin Res Technol. 2020. doi: 10.1111/srt.12868 [Published online ahead of print, 2020 Mar 24]

ABSTRACT

BACKGROUND: Atopic dermatitis (AD) is a chronic inflammatory disease. Recently, dupilumab was approved for moderate-to-severe AD. D-OCT is a noninvasive tool for the characterization of skin diseases.

OBJECTIVE: To describe the changes observed with D-OCT in lesional and clinically healthy skin of patients with refractory severe AD under dupilumab treatment.

METHODS: We analyzed AD lesions and healthy skin by D-OCT. Clinical scores of AD severity were assessed at baseline (T0) and after 1 and 3 months of treatment (T1, T2). Descriptive statistics, chi-square test, and t test were used to compare the analyzed parameters over time and between AD lesions and clinically healthy skin.

RESULTS: At baseline, average EASI was 45.7. During the follow-up, EASI75 and EASI90 were achieved in 57% and 36% of patients at T1 and 100% and 86% of patients at T2, respectively. Lesional skin D-OCT parameters related to epidermal remodeling and inflammation evidenced a significant improvement after 1 month of treatment. In clinically healthy skin, D-OCT parameters improved significantly after 3 months of treatment, especially for collagen remodeling and inflammation.

CONCLUSION: The study demonstrates that the clinical improvement of severe AD patients under dupilumab treatment is correlated with specific D-OCT changes of patients' lesional and clinically healthy skin.

La tomografía de coherencia óptica (OTC) es un procedimiento ampliamente empleado en otras especialidades, principalmente en Oftalmología, que permite la visualización de las partes más superficiales de un tejido sin dañarlo y sin emplear otra radiación que la luz visible de un láser.

En el artículo de Manfredini y sus colaboradores se realiza un estudio con esta técnica en 14 pacientes que son tratados con dupilumab durante 3 meses. Aparte de que demuestran que la mejoría de los pacientes se correlaciona con los datos de reducción del espesor de la epidermis, con una reducción de la inflamación de la dermis superficial y un remodelamiento del colágeno, es un estupendo ejemplo del empleo de la OTC en Dermatología.

Solamente hay otros dos artículos que empleen OTC en dermatitis atópica, pero los resultados del presente artículo sugieren que, igual que el dermatólogo cada vez emplea más otras técnicas de imagen, como la ecografía, en el diagnóstico y en el control del efecto de los tratamientos de múltiples patologías dermatológicas, la OTC se puede abrir paso en el control "objetivo" de los efectos de los distintos fármacos que se empleen o se estudien en dermatitis atópica.

2. Gerner T, Halling AS, Rasmussen Rinnov M, Haarup Ravn N, Hjorslev Knudgaard M, Menné Bonefeld C, et al. 'Barrier dysfunction in Atopic newBorns studY' (BABY): protocol of a Danish prospective birth cohort study. BMJ Open. 2020;10(7):e033801. doi: 10.1136/bmjopen-2019-033801. [Published 2020 Jul 12]

ABSTRACT

INTRODUCTION: Skin barrier development and dysfunction in premature and mature newborns is important for the risk of atopic dermatitis (AD).

METHODS AND ANALYSIS: The Barrier dysfunction in Atopic newBorns studY (BABY) Cohort is a prospective birth cohort study of 150 preterm children (gestational age (GA) below 37+0) and 300 term children (GA 37+0 to 41+6). Skin barrier is assessed through transepidermal water loss, tape stripping, Raman-spectroscopy and microbiome sampling. Clinical examinations are done and DNA from buccal swabs is collected for genetic analyses. Thymus size is assessed by ultrasound examination. Information on pregnancy, delivery, parental exposures and diseases are collected, and structured telephone interviews are conducted at 18 and 24 months to assess exogenous exposures in the child and onset of AD. Hanifin and Rajka criteria as well as The UK Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis are used to diagnose AD. Severity of AD is assessed using the Eczema Area and Severity Index (EASI) and Patient Oriented Eczema Measure (POEM).

ETHICS AND DISSEMINATION: The study is approved by the scientific Ethical Committee of the Capital Region (H-16042289 and H-16042294). Outcomes will be presented at national and international conferences and in peer-reviewed publications.

Aunque el número de publicaciones sobre inflamación y antiinflamatorios no para de crecer en el campo de la dermatitis atópica (DA), no podemos olvidar que la disfunción de la barrera epidérmica es el otro pilar fundamental para entender la patogenia de la DA. No toda la DA se explica por la

inflamación dérmica, ni todo se soluciona con antiinflamatorios, por muy sofisticados y dirigidos a dianas que sean. La patogenia de la DA surge de la interrelación entre la disfunción de la barrera epidérmica (adquirida o congénita) y la inflamación dérmica. La una aumenta a la otra y viceversa.

Resultan vitales investigaciones como la que lideran estos autores daneses para dilucidar múltiples preguntas en relación con la barrera epidérmica y la aparición de la DA.

La metodología que han empleado en la confección de esta cohorte de pacientes recién nacidos parece la óptima. Los daneses siempre han ido por delante en este tipo de métodos.

Esperamos con impaciencia los resultados de esta nueva cohorte de pacientes con DA.

3. Drucker AM, Ellis AG, Bohdanowicz M, Mashayekhi S, Yiu ZZN, Rochwerg B, et al. Systemic Immunomodulatory Treatments for Patients With Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. JAMA Dermatol. 2020;156(6):1-10. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.0796. [Published online ahead of print, 2020 Apr 22]

ABSTRACT

IMPORTANCE: Most clinical trials assessing systemic immunomodulatory treatments for patients with atopic dermatitis are placebo-controlled.

OBJECTIVE: To compare the effectiveness and safety of systemic immunomodulatory treatments for patients with atopic dermatitis in a systematic review and network meta-analysis.

DATA SOURCES: The Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE, Embase, Latin American and Caribbean Health Science Information database, Global Resource of Eczema Trials database, and clinical trial registries were searched from inception to October 28, 2019.

STUDY SELECTION: English-language randomized clinical trials of 8 weeks or more of treatment with systemic immunomodulatory medications for moderate to severe atopic dermatitis were included. Titles, abstracts, and articles were screened in duplicate. Of 10 324 citations, 39 trials were included.

DATA EXTRACTION AND SYNTHESIS: Data were extracted in duplicate, and the review adhered to Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses for Network Meta-Analyses guidelines. Random-effects bayesian network meta-analyses were performed and certainty of evidence was assessed using Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation criteria.

MAIN OUTCOMES AND MEASURES: Prespecified outcomes were change in signs of disease, symptoms, quality of life, itch, withdrawals, and serious adverse events.

RESULTS: A total of 39 trials with 6360 patients examining 20 medications and placebo were included. Most trials were conducted for adults receiving up to 16 weeks of therapy. Dupilumab, 300 mg every 2 weeks, was associated with improvement in the Eczema Area and Severity Index score vs. placebo (mean difference, 11.3-point reduction; 95% credible interval [CrI], 9.7-13.1 [high certainty]). Cyclosporine (standardized mean difference, -1.1; 95% CrI, -1.7 to -0.5 [low certainty]) and dupilumab (standardized mean difference, -0.9; 95% CrI, -1.0 to -0.8 [high certainty]) were similarly effective vs. placebo in clearing clinical signs of atopic dermatitis and may be superior to methotrexate (standardized mean difference, -0.6; 95% CrI, -1.1 to 0.0 [low certainty]) and azathioprine (standardized mean difference, -0.4; 95% CrI, -0.8 to -0.1 [low certainty]). Several investigational medications for atopic dermatitis are promising, but data to date are limited to small early-phase trials. Safety analyses were limited by low event rates.

CONCLUSIONS AND RELEVANCE: Dupilumab and cyclosporine may be more effective for up to 16 weeks of treatment than methotrexate and azathioprine for treating adult patients with atopic dermatitis. More studies directly comparing established and novel treatments beyond 16 weeks are needed and will be incorporated into future updates of this review.

Ultrarrecomendable, esencial, imprescindible... Son los adjetivos que se me ocurren tras la lectura de este metaanálisis de la eficacia de los tratamientos de la dermatitis atópica (DA) con inmunomoduladores (¿deberíamos emplear la denominación de inmunosupresores dirigidos o más específicos?).

Drucker y sus colaboradores hacen una revisión sistemática de todos los ensayos clínicos publicados, para seleccionar la magra cifra de 39 artículos válidos. A pesar de ello, se realiza un sofisticado análisis estadístico bayesiano de la información obtenida.

Los resultados son los esperables: ciclosporina y dupilumab son los que cuentan con evidencias más firmes y mayor eficacia de todos los fármacos revisados. No se realiza un análisis de los temas de seguridad.

Hay que decir que los resultados revisados de los inhibidores JAK solo son los de fase II. Por otra parte, los resultados de metotrexato y azatioprina están muy lastrados, porque la comparación se realizó en la semana 16 (muy pronto para estos dos fármacos, que, en mi experiencia, son bastante eficaces, pero que requieren más de 4 meses para demostrar toda su valía).

Hay dos novedades en este artículo que hacen que debamos seguir a sus autores y las futuras publicaciones:

- La primera es que su análisis estadístico bayesiano es original y permite comparaciones entre múltiples fármacos.
- La segunda es que los autores se comprometen a realizar actualizaciones periódicas y a irlas publicando con la misma metodología. Esto será de máximo interés cuando baricitinib, upadacitinib, abrocitinib, tralokinumab y otros fármacos en fases preliminares vayan publicando los resultados de fase III.

4. Simpson EL, Sinclair R, Forman S, Wollenberg A, Aschoff R, Cork M, et al. Efficacy and safety of abrocitinib in adults and adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis (JADE MONO-1): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2020;396(10246):255-66. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30732-7

ABSTRACT

BACKGROUND: Abrocitinib, an oral selective Janus kinase 1 inhibitor, was effective and well tolerated in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis in a phase 2b trial. We aimed to assess the efficacy and safety of abrocitinib monotherapy in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis.

METHODS: In this multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial (JADE MONO-1), patients (aged ≥12 years) with moderate-to-severe atopic dermatitis (Investigator Global Assessment score ≥3, Eczema Area and Severity Index [EASI] score ≥16, percentage of body surface area affected ≥10%, and Peak Pruritus Numerical Rating Scale score ≥4) with a bodyweight of 40 kg or more, were enrolled at 69 sites in Australia, Canada, Europe, and the USA. Patients were randomly assigned (2:2:1) to oral abrocitinib 100 mg, abrocitinib 200 mg, or placebo once daily for 12 weeks. Randomisation was done using an interactive response technology system, stratified by baseline disease severity and age. Patients, investigators, and the funder of the study were masked to study treatment. The coprimary endpoints were the proportion of patients who had achieved an Investigator Global Assessment response (score of 0 [clear] or 1 [almost clear] with a ≥2-grade improvement from baseline), and the proportion of patients who achieved at least a 75% improvement in EASI score from baseline (EASI-75) score, both assessed at week 12. Efficacy was assessed in the full analysis set, which included all randomised patients who received at least one dose of study medication. Safety was assessed in all randomised patients. This study is registered with ClinicalTrials.gov, NCT03349060.

FINDINGS: Between Dec 7, 2017, and March 26, 2019, 387 patients were enrolled: 156 were assigned to abrocitinib 100 mg, 154 to abrocitinib 200 mg, and 77 to placebo. All enrolled patients received at least one dose of study treatment and thus were evaluable for 12-week efficacy. Of the patients with available data for the coprimary endpoints at week 12, the proportion of patients who had achieved an Investigator Global Assessment response was significantly higher in the abrocitinib 100 mg group than in the placebo group (37 [24%] of 156 patients vs. six [8%] of 76 patients; p=0.0037) and in the abrocitinib 200 mg group compared with the placebo group (67 [44%] of 153 patients vs. six [8%] of 76 patients; p<0.0001). Of the patients with available data for the coprimary endpoints at week 12, compared with the placebo group, the proportion of patients who

had achieved an EASI-75 response was significantly higher in the abrocitinib 100 mg group (62 [40%] of 156 patients vs. nine [12%] of 76 patients; p<0.0001) and abrocitinib 200 mg group (96 [63%] of 153 patients vs. nine [12%] of 76 patients; p<0.0001). Adverse events were reported in 108 (69%) of 156 patients in the abrocitinib 100 mg group, 120 (78%) of 154 patients in the abrocitinib 200 mg group, and 44 (57%) of 77 patients in the placebo group. Serious adverse events were reported in five (3%) of 156 patients in the abrocitinib 100 mg group, five (3%) of 154 patients in the abrocitinib 200 mg group, and three (4%) of 77 patients in the placebo group. No treatment-related deaths were reported.

INTERPRETATION: Monotherapy with oral abrocitinib once daily was effective and well tolerated in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis.

Simpson y sus colaboradores publican los resultados preliminares de uno de los ensayos clínicos fase III en marcha con abrocitinib, cuando aún no hemos concluido la fase de extensión de dicho estudio. Son 387 pacientes adolescentes y adultos reclutados y tratados en monoterapia (76 de ellos recibieron solo placebo). Se analizan los resultados alcanzados a las 12 semanas de tratamiento.

Los resultados de eficacia son muy buenos. El 40 % de los 156 pacientes tratados con 100 mg al día de abrocitinib y el 63 % de los de 200 mg alcanzaron una reducción del EASI *(Eczema Area and Severity Index)* del 75 %, frente al 12 % de los tratados en monoterapia. Con abrocitinib 200 mg/día se alcanza el 76 % del EASI-50 e incluso el 39 % del EASI-90.

Son unos resultados en la línea de los alcanzados con otros fármacos, como el dupilumab o la ciclosporina. Además, la mejoría de casi todos los parámetros empieza en las primeras semanas.

Los efectos secundarios son algo más frecuentes en los grupos tratados con abrocitinib comparados con los de placebo. Los más frecuentes fueron leves: náuseas, nasofaringitis, cefaleas e infecciones del tracto respiratorio alto. Menos del 3 % de los casos presentaron herpes simple o zóster durante el tratamiento con abrocitinib. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los efectos secundarios graves del grupo tratado con abrocitinib y el de placebo.

Acaba de iniciarse un ensayo clínico comparativo de eficacia y seguridad entre dupilumab y abrocitinib. En unos meses dispondremos de los resultados.

5. Soh H, Lee HJ, Han K, Park S, Hong SW, Moon JM, et al. Atopic Diseases are Associated with Development of Inflammatory Bowel Diseases in Korea: A Nationwide Population-based Study. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020;S1542-3565(20)31011-9. doi: 10.1016/j.cgh.2020.07.049. [Published online ahead of print, 2020 Jul 23]

ABSTRACT

BACKGROUND & AIMS: The association between atopic diseases and inflammatory bowel diseases (IBD) is unclear. We conducted a nationwide population-based study in Korea to investigate the effect of atopic diseases on the development of IBD.

METHODS: A total of 9,923,521 participants, who received a medical check-up in 2009, were included and followed through 2017. The presence of any atopic diseases, including atopic dermatitis (AD), allergic rhinitis (AR), and asthma, was evaluated. Patients who developed IBD, including Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC), were identified using claims data from National Health Insurance; the association between atopic diseases and the risk of IBD was

evaluated using Cox proportional hazard models, and presented as adjusted hazard ratios (aHRs) with 95% CIs.

RESULTS: During a mean follow-up period of 7.3 years, 1419 patients (0.014%) developed CD and 5897 patients (0.059%) developed UC. The incidences of CD (per 100,000 person-years) were 3.756, 2.248, and 2.346 in patients with AD, AR, or asthma, respectively. The incidences of UC were 11.952, 9.818, and 9.358 in patients with AD, AR, or asthma, respectively. Multivariable analysis revealed that the aHRs for incident CD in patients with AD, AR, or asthma were 2.02, 1.33, and 1.60 (95% CIs, 1.118-3.663, 1.149-1.529, and 1.193-2.136, respectively) compared with controls. The risks of incident UC in patients with AD, AR, or asthma were 1.51, 1.32, and 1.29 (95% CIs, 1.082-2.104, 1.229-1.410, and 1.115-1.491, respectively) compared with controls. Moreover, an increase in the number of atopic diseases gradually in-

creased the risk for CD and UC; for 1 or 2 or more atopic diseases, the aHRs for CD were 1.35 and 1.65 (95% CIs, 1.171-1.560 and 1.146-2.376), and the aHRs for UC were 1.30 and 1.49 (95% CIs, 1.211-1.392 and 1.249-1.774), respectively.

CONCLUSION: Based on a nationwide population-based study in Korea, patients with any atopic disease, including AD, AR, or asthma, have an increased risk for CD and UC. The risk for IBD increases with the increase in the number of atopic diseases.

La demostración de las comorbilidades entre distintas enfermedades requiere un número muy grande de observaciones. De nuevo, la potencia de la metodología de cohortes nos permite comprobar, en este caso en Corea, una comorbilidad de las enfermedades atópicas en su conjunto y la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC).

Soh y sus colaboradores siguen una cohorte de casi 10 millones de pacientes durante 8 años. Realizan una regresión logística entre las dos enfermedades inflamatorias intestinales y la dermatitis atópica, la rinoconjuntivitis alérgica y el asma alérgica.

El *hazard ratio,* el riesgo de EC en pacientes con dermatitis atópica era el más alto. Los pacientes con EC desarrollaron el doble de dermatitis atópica que el resto de pacientes de la cohorte (HR = 2,02) La rinoconjuntivitis alérgica y el asma alérgica se asociaron con la EC, con riesgos entre 1 y 2. La CU se asoció con las tres enfermedades atópicas, con riesgos también mayores de 1.

Según Weston WL y Howe W, en UptoDate, las principales comorbilidades de la dermatitis atópica son:

- Las otras enfermedades atópicas: la rinoconjuntivitis atópica, el asma y la alergia alimentaria.
- La ictiosis vulgar.
- Las enfermedades oculares: la queratoconjuntivitis atópica y la queratoconjuntivitis vernal y sus complicaciones: el queratocono, las queratitis infecciosas y las blefaritis.
- La obesidad y el síndrome metabólico.
- Las enfermedades cardiovasculares (aunque la evidencia es contradictoria en este caso).
- La anemia.
- La depresión, la ansiedad y el trastorno de hiperactividad con déficit de atención.

6. Clayton K, Vallejo A, Sirvent S, Davies J, Porter G, Reading IC, et al. Machine learning applied to atopic dermatitis transcriptome reveals distinct therapy-dependent modification of the keratinocyte immunophenotype. Br J Dermatol. 2020. doi: 10.1111/bjd.19431. [Published online ahead of print, 2020 Jul 30]

ABSTRACT

BACKGROUND: Atopic dermatitis (AD) arises from a complex interaction between an impaired epidermal barrier, environmental exposures, and the infiltration of Th1/Th2/Th17/Th22 T cells. Transcriptomic analysis has advanced understanding of gene expression in cells and tissues. However, molecular quantitation of cytokine transcripts does not predict the importance of a specific pathway in AD or cellular responses to different inflammatory stimuli.

OBJECTIVE: To understand changes in keratinocyte transcriptomic programmes in human cutaneous disease during development of inflammation and in response to treatment.

METHODS: We performed in silico deconvolution of the whole-skin transcriptome.

Using co-expression clustering and machine learning tools, we resolved the gene expression of bulk skin (n=7 datasets, n=406 samples), firstly, into keratinocyte phenotypes identified by unsupervised clustering and, secondly, into 19 cutaneous cell signatures of purified populations from publicly available datasets.

RESULTS: We identify three unique transcriptomic programmes in keratinocytes, KC1, KC2, KC17, characteristic to immune signalling from disease-associated helper T cells. We cross-validate those signatures across different skin inflammatory conditions and disease stages and demonstrate that the keratinocyte response during treatment is therapy dependent. Broad spectrum treatment with ciclosporin ameliorated the KC17 response in AD lesions to a non-lesional immunophenotype, without altering KC2. Conversely, the specific anti-Th2 therapy, dupilumab, reversed the KC2 immunophenotype.

CONCLUSION: Our analysis of transcriptomic signatures in cutaneous disease biopsies reveals the effect of keratinocyte programming in skin inflammation and suggests that the perturbation of a single axis of immune signal alone may be insufficient to resolve keratinocyte immunophenotype abnormalities.

Es un artículo difícil de seguir para los clínicos que no sean expertos en genética, específicamente en transcriptómica, y en inteligencia artificial *(machine learning)*. Sin embargo, es un artículo muy interesante porque abre una nueva manera de aproximarse al estudio de la patogenia de las dermatosis.

Inicialmente, en los estudios de transcriptómica se estudiaban los genes sobre o infraexpresados en las células de la piel en su conjunto. Más recientemente, con microdisección, se estudiaba la expresión genómica de zonas concretas de la dermis o la epidermis.

Con esta metodología se enseña al ordenador qué expresión génica proviene de los queratinocitos y se divide la expresión de los subgrupos de queratinocitos que están influenciados (son más sensibles) al interferón (KC1), las interleucinas de tipo II (KC2), la interleucina-17 (KC17) o la interleucina-22 (KC22).

De esta forma, se obtienen datos muy transcendentes. Aquí van algunos ejemplos:

- En las biopsias de pacientes con dermatitis atópica (DA) hay queratinocitos que hiperexpresan genes de tipo II (KC2) en la piel lesional, pero también no lesional. Esto sugiere que hay una activación sistémica de esta vía y esto puede ser relevante para entender ciertas comorbilidades de la DA.
- Las biopsias con DA en fase aguda presentan KC2 y las de fases más crónicas KC1 y KC17. En las fases crónicas también hay KC2.
- La ciclosporina inhibe muy bien los KC17, pero no los KC2.
- El dupilumab inhibe muy bien los KC2.

Parece que cada vez más vamos a ver este tipo de aproximaciones muy sofisticadas en genética aplicada a la investigación de las dermatosis.

7. Pereyra-Rodríguez JJ, Domínguez-Cruz J, Ruiz-Villaverde R, Silvestre JF, Galán M, Curto L, et al. Drug survival of systemic and biologic treatments for moderate-to-severe atopic dermatitis in adults: a multicenter retrospective observational study. Br J Dermatol. 2020. doi:10.1111/bjd.19428. [Published online ahead of print, 2020 Jul 30]

Los autores de esta carta al editor de BMJ, entre los que se encuentran dos de los editores de esta publicación, revisan de forma retrospectiva la supervivencia de varios fármacos sistémicos empleados en el tratamiento de 240 pacientes con dermatitis atópicas moderadas o graves vistas en ocho hospitales españoles durante 20 meses.

La mediana de la supervivencia de la ciclosporina fue del 36 %, la de metotrexato del 32 %, la de la azatioprina del 27 %, la del micofenolato del 36 %, la de las inmunoglobulinas intravenosas del 30 % y la del dupilumab del 93 %.

Aunque son múltiples las posibles explicaciones de la mayor supervivencia a lo largo del tiempo del tratamiento con dupilumab, en la práctica clínica real se trata de correlacionarlo con la mayor eficacia y el menor número de efectos secundarios.

Los autores no ofrecen un análisis pormenorizado de las razones de suspensión en cada uno de los fármacos. Podría formularse la hipótesis de que, además de las suspensiones por efectos secundarios de los tratamientos sistémicos que no son dupilumab, en algunos o muchos de los pacientes se suspenden de forma cautelar a partir de determinados momentos, en parte por el miedo de los prescriptores a esos posibles efectos secundarios.

INICIO

actualizaciones en eccema
Vol. 1 • N.º 1 | 2020

Evaluación de la prescripción de tratamientos sistémicos inmunosupresores en la dermatitis atópica moderada a severa en adultos

Elena García Martín[1], María José Pedrosa Martínez[2], Diego del Ojo Cordero y José Carlos Armario Hita[3]

[1] Departamento de Medicina. Universidad de Cádiz
[2] Unidad de Farmacología. Hospital Universitario de Puerto Real. Servicio Andaluz de Salud
[3] Unidad de Dermatología. Hospital Universitario de Puerto Real. Universidad de Cádiz

ABSTRACT

Antecedentes

La dermatitis atópica es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel que se caracteriza por la aparición de brotes de eccema muy pruriginoso localizado fundamentalmente en los pliegues de flexión. Las formas severas de la enfermedad requieren tratamientos sistémicos, a veces, durante largos periodos de tiempo.

Objetivo

Definir las características de la prescripción farmacológica en los pacientes con dermatitis atópica moderada a severa en adultos, así como la tolerancia y supervivencia de los diferentes tratamientos sistémicos.

Método

Estudio epidemiológico observacional, descriptivo, transversal, sobre los pacientes diagnosticados de dermatitis atópica en la Unidad de Dermatología del Hospital Universitario de Puerto Real entre septiembre de 2019 y marzo de 2020. Se evaluaron variables demográficas, clínicas y terapéuticas.

Resultados

Se incluyeron en el estudio un total de 33 pacientes con dermatitis atópica moderada-severa, con un SCORAD medio inicial de 68,83. Los tratamientos sistémicos utilizados con mayor frecuencia fueron ciclosporina (100 %), azatioprina (18,18 %), dupilumab (18,18 %), metotrexato (12,12 %) y micofenolato de mofetilo (12,12 %). En el 12,5 % de los casos se presentaron efectos adversos relacionados con el tratamiento, siendo todos de intensidad leve o moderada. Tras 48 meses de seguimiento, el 69,6 % de los pacientes suspendió el tratamiento sistémico, siendo la causa más frecuente de suspensión el fracaso terapéutico (77 %) y los efectos adversos (13 %). La duración media del tratamiento con los fármacos sistémicos fue de 17,69 meses. La mayor supervivencia del tratamiento fue para micofenolato de mofetilo, seguida de azatioprina, ciclosporina y metotrexato. La supervivencia de dupilumab tras 14 meses de seguimiento fue del 100 %.

Conclusiones

Los fármacos clásicos utilizados en la dermatitis atópica moderada-severa deben suspenderse en casi el 70 % de los casos, siendo las causas más frecuente el fracaso terapéutico y los efectos adversos. El mejor perfil de eficacia, seguridad y supervivencia lo presenta dupilumab.

INTRODUCCIÓN

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad inflamatoria de la piel, crónica, pruriginosa y recidivante asociada a una disfunción de la barrera cutánea de la epidermis, que se manifiesta principalmente durante la lactancia y las primeras etapas de la infancia[1]. La DA afecta al 20 % de los niños y casi al 3 % de los adultos, produciendo un deterioro importante de la calidad de vida de los pacientes[2].

En la actualidad no se dispone de tratamiento curativo para la DA, por tanto, el objetivo de los tratamientos actuales es reducir tanto los síntomas como el número de recurrencias y controlar a largo plazo la enfermedad. El algoritmo terapéutico va a depender de múltiples factores: gravedad, extensión y fase evolutiva de la enfermedad.

Entre los tratamientos sistémicos utilizados para las formas moderadas a severas de DA se encuentran los corticoides orales, los antihistamínicos y diversos inmunosupresores, como ciclosporina, metotrexato, azatioprina o micofenolato de mofetilo. Recientemente, dupilumab, un anticuerpo IgG anti-IL-4, ha sido aprobado para el tratamiento de las formas moderadas a severas de DA[3,4].

El objetivo de este trabajo de investigación es definir las características de la prescripción farmacológica en los pacientes con DA moderada a severa en adultos, así como la tolerancia y supervivencia de los diferentes tratamientos sistémicos.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio observacional descriptivo, retrospectivo, de cohortes, para evidenciar la eficacia y la tolerancia de los diversos fármacos sistémicos inmunosupresores e inmunomoduladores utilizados en el tratamiento de la DA moderada a severa en adultos. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con DA moderada a severa en tratamiento sistémico para la DA y en seguimiento, al menos, durante 2 años.

Se incluyeron variables demográficas (edad y sexo), presencia de antecedentes personales o familiares de atopia, duración de la enfermedad, localización de las lesiones y presencia de comorbilidades. La severidad de la DA se estableció en función del EASI *(Eczema Area and Severity Index)*, el SCORAD y *(Scoring Atopic Dermatitis)* el DLQI *(Dermatology Life Quality Index)* como medida de calidad de vida. Se recogieron los tratamientos utilizados, la duración de cada tratamiento, la suspensión o no y el motivo de dicha suspensión. También se recogieron los posibles efectos adversos observados durante el seguimiento de los pacientes. Los datos referentes a estas variables fueron recogidos a través del sistema informático de historias clínicas DIRAYA® del Sistema Andaluz de Salud (SAS).

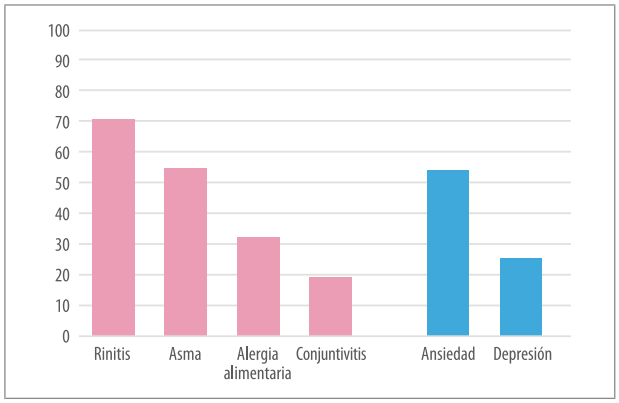
Se llevó a cabo un análisis descriptivo de las variables. Tras confirmar que las variables seguían una distribución normal, mediante el test de Kolmogorov-Smirnov, se procedió al análisis de medias mediante el test de T-Student. Para la comparación de supervivencia de tratamiento se ha utilizado una curva de Kaplan-Meier, con posterior análisis de Mantel-Cox. Se consideró estadísticamente significativa una $p < 0,05$ (IC95 %).

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 33 pacientes con DA severa pertenecientes a la Unidad de Dermatología del Hospital Universitario de Puerto Real. Este grupo estaba formado por 17 hombres (51,5 %) y 16 mujeres (48,5 %). La edad media del grupo de estudio era de 39,54 años. El 87,90 % de los pacientes presentaban antecedentes personales de atopia y el 43,6 % antecedentes familiares de atopia. El tiempo medio de evolución de nuestros pacientes era de 18 años.

En cuanto a la severidad, el EASI medio fue de 20,43 y un SCORAD medio de 68,83. La media de puntuación para DLQI fue de 14,03. Cuando estudiamos las principales comorbilidades inmunoalérgicas asociadas a diagnóstico de DA moderada-severa del adulto, encontramos que, por orden, son: rinitis (71 %), asma (54,8 %), alergia alimentaria (32,3 %) y conjuntivitis (19,4 %). El 54,8 % de los pacientes habían sido diagnosticados de ansiedad y el 25,8 % de depresión (gráfico 1).

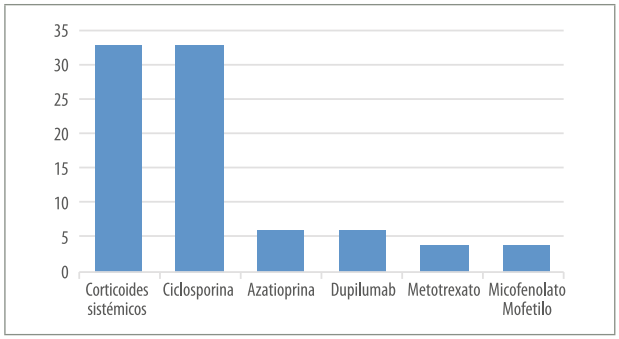
Gráfico 1. Frecuencia de las comorbilidades de los pacientes estudiados



Fuente: los autores.

Los 33 pacientes adultos con DA moderada-severa incluidos acumularon un total de 56 tratamientos sistémicos, al margen de la corticoterapia sistémica, que, en pautas de 20-30 días de duración, fue aplicada en todos los pacientes en algún momento del seguimiento. De los demás tratamientos sistémicos, el utilizado con mayor frecuencia fue ciclosporina (100 %), seguido de azatioprina (18,18 %), metotrexato (12,12 %) y micofenolato de mofetilo (12,12 %). Cabe destacar la inclusión en el estudio de seis pacientes tratados con dupilumab, anticuerpo monoclonal anti-IL-4 (18,18 %) (gráfico 2). La dosis media utilizada fue para ciclosporina (3,5 mg/kg/día), azatioprina (80 mg/día), metotrexato (13,75 mg/día), micofenolato de mofetilo (1.000 mg/día) y dupilumab (300 mg/2 semanas).

Gráfico 2. Frecuencia de los tratamientos sistémicos utilizados

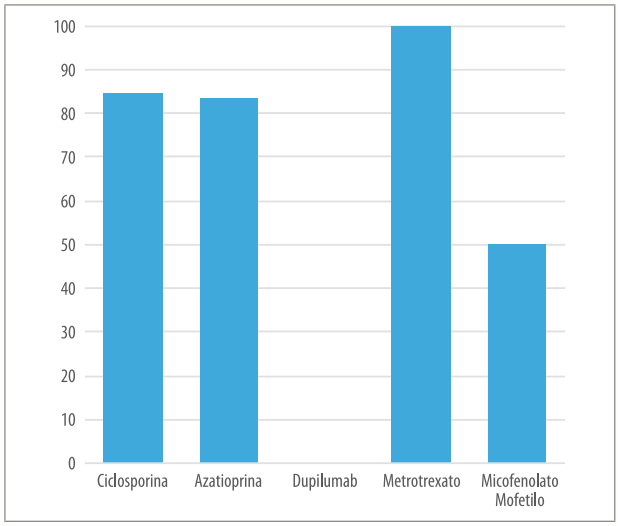


Fuente: los autores.

En el 12,5 % de los casos observamos efectos adversos relacionados con el tratamiento, de los que los más frecuentes fueron la hipertensión arterial (dos casos) y las infecciones por virus herpes, ya sea en forma de herpes zóster (un caso) o erupción variceliforme de Kaposi (un caso). También se observó linfopenia (un caso), hiperbilirrubinemia (un caso) y aumento de la creatinina (un caso). De estos efectos adversos, tres estaban relacionados con ciclosporina y cada uno de los tres restantes con azatioprina, metrotexato y micofenolato de mofetilo, respectivamente.

Tras 48 meses de seguimiento, el 69,6 % de los pacientes suspendió el tratamiento sistémico. El porcentaje de pacientes con cada tipo de fármaco sistémico que suspendió el tratamiento fue: ciclosporina (84,84 %), metotrexato (100 %), azatioprina (83,33 %) y micofenolato de mofetilo (50 %). Ningún paciente tratado con dupilumab había tenido que suspender el tratamiento (gráfico 3). La causa más frecuente de suspensión del tratamiento fue el fracaso terapéutico (77 %), seguido de efectos adversos (13 %).

Gráfico 3. Porcentaje de suspensión de cada tratamiento

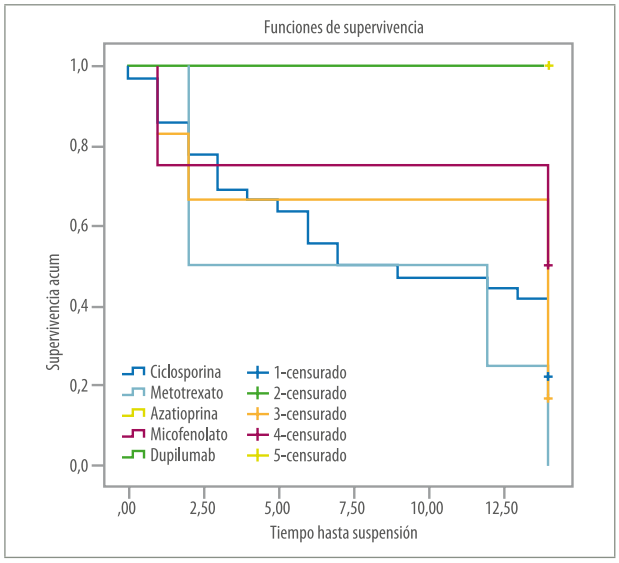


Fuente: los autores.

Cuando comparamos el porcentaje de suspensión de tratamiento entre cada grupo, solo observamos diferencia estadísticamente significativa con dupilumab frente a ciclosporina ($p < 0,0001$), azatioprina ($p = 0,003$), metotrexato ($p = 0,001$) y micofenolato de mofetilo ($p = 0,05$).

La duración media del tratamiento con los fármacos sistémicos fue de 17,69 meses, siendo de 33,5 meses para micofenolato de mofetilo, 19 meses para azatioprina, 17,38 meses para ciclosporina y 8,25 meses para metotrexato. En el momento del estudio, los pacientes con dupilumab habían comenzado el tratamiento 14 meses antes, sin que ninguno hubiera tenido que detener el tratamiento, ni por fracaso terapéutico ni por efecto adverso. Un análisis de Kaplan-Meier a 14 meses muestra que solamente dupilumab mantiene una supervivencia del 100 %, seguido a continuación por micofenolato de mofetilo, azatioprina, ciclosporina y metotrexato, y esta diferencia es estadísticamente significativa, con un índice Mantel-Cox de $p = 0,018$ (gráfico 4).

Gráfico 4. Curva de Kaplan-Meier tras 14 meses de seguimiento de tratamientos sistémicos utilizados



	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	11,860	4	,018
Breslow (Generalized Wilcoxon)	9,688	4	,046
Tarone-Ware	10,876	4	,028

Fuente: los autores.

DISCUSIÓN

Las características globales de nuestros pacientes son similares a las publicadas en otros trabajos previos[5, 6]. Nuestros datos parecen apoyar que la DA severa del adulto se relaciona con antecedentes personales y familiares de atopia, sustentada en su base genética[3, 6]. También está establecida en la literatura la asociación de las formas severas de DA con diferentes expresiones de enfermedades inmunoalérgicas, como rinitis y asma[7], así como con la relación entre el estado psicoemocional del paciente y la severidad de la enfermedad[2].

En cuanto a los resultados relacionados con los tratamientos empleados, la ciclosporina fue el tratamiento sistémico de primera línea utilizado en todos los pacientes, posiblemente por ser el único tratamiento sistémico inmunosupresor autorizado en la Unión Europea (UE) para el tratamiento de la DA grave. El principal problema de la ciclosporina es la frecuencia de aparición de efectos adversos y el fracaso terapéutico a largo plazo, lo que hace que las revisiones sistemáticas solo puedan establecer recomendaciones sólidas para el uso de ciclosporina a corto plazo[5]. De hecho, en nuestros resultados, el 84,84 % de los pacientes debieron suspender

el tratamiento tras una media de 17,38 meses, siendo las causas más frecuentes la pérdida de respuesta o la presencia de efectos adversos, sobre todo en forma de hipertensión arterial y aumento de creatinina[6].

La azatioprina fue el segundo tratamiento en frecuencia de uso, con una duración media del tratamiento de 19 meses, similar a lo descrito en otros estudios[6]. Un 83,33 % de los pacientes tratados con azatioprina tuvieron que suspender el tratamiento, sobre todo por fracaso terapéutico, lo que apoya resultados previamente publicados[5].

El tratamiento con metotrexato tuvo una duración media de 8,25 meses, aunque cabe destacar que durante el periodo de seguimiento todos los pacientes tuvieron que suspender su administración. Estos datos se corresponden a la literatura, que muestra un alto porcentaje de suspensión de tratamiento por inefectividad (65 %) o efectos adversos (41 %)[6].

Con respecto a micofenolato de mofetilo, tras el seguimiento a 48 meses se registró un abandono del 50 %, fundamentalmente por falta de efectividad. Este dato coincide con otros estudios observacionales, donde hasta el 44 % de los pacientes tuvo que abandonar el tratamiento por ausencia de respuesta[6].

Teniendo en cuenta la característica crónica de la enfermedad y las causas de abandono del tratamiento, que fueron en su mayoría, como ya ha sido mencionado, la falta de efectividad y los efectos adversos, planteamos la idea de que este tipo de pacientes en su mayoría no se benefician de los tratamientos a largo plazo con los inmunosupresores clásicos. Cuando realizamos estudios estadísticos con cortes de tiempo que permiten incluir dupilumab[7], podemos observar que la supervivencia de este fármaco es muy superior a la de cualquiera de los fármacos clásicos, con un mejor perfil de tolerabilidad y efectos adversos y sin falta de efectividad tras 14 meses de seguimiento.

Aunque nuestro tamaño muestral es pequeño y son necesarios estudios más extensos y con mayor duración de seguimiento, los resultados obtenidos muestran a dupilumab como la opción más efectiva y duradera en el tratamiento de la DA, y muy superior a las alternativas terapéuticas previamente disponibles.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bieber T. Atopic Dermatitis. N Engl J Med. 2008;358(14):1483-94.
2. Garnacho-Saucedo G, Salido-Vallejo R, Moreno-Giménez JC. Actualización en dermatitis atópica. Propuesta de algoritmo de actuación. Actas Dermosifiliogr. 2013;104(1):4-16.
3. Beck LA, Thaçi D, Hamilton JD, Graham NM, Bieber T, Rocklin R, et al. Dupilumab Treatment in Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. N Engl J Med. 2014;371(2):130-9.
4. Thyssen JP, Bruin-Weller MS, Paller AS, Leshem YA, Vestergaard C, Deleuran M, et al. Conjunctivitis in atopic dermatitis patients with and without dupilumab therapy – international eczema council survey and opinion. J Eur Acad Dermatology Venereol. 2019;33(7):1224-31.
5. Védie AL, Ezzedine K, Amazan E, Boralevi F, Milpied B, Taïeb A, et al. Long-term use of systemic treatments for moderate-to-severe atopic dermatitis in adults: A monocentric retrospective study. Acta Derm Venereol. 2016;96(6):802-6.
6. Garritsen FM, Roekevisch E, Van Der Schaft J, Deinum J, Spuls PI, De Bruin-Weller MS. Ten years experience with oral immunosuppressive treatment in adult patients with atopic dermatitis in two academic centres. J Eur Acad Dermatology Venereol. 2015;29(10):1905-12.
7. Ministerio de Sanidad. Informe de posicionamiento terapéutico de dupilumab (Dupixent®) en dermatitis atópica. IPT 3/2019 Vi, 15 de enero de 2019.

INICIO

actualizaciones en eccema
Vol. 1 • N.º 1 | 2020

Dermatitis de contacto en población geriátrica

Esther Serra-Baldrich

Servicio de Dermatología.
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

Es por todos aceptado el papel que juegan la edad y el sexo en la dermatitis por contacto alérgica. Se estima que sobre el año 2050 una cuarta parte de la población mundial tendrá más de 60 años y que la población superior a 80 años se habrá triplicado (excepto en el continente africano)[1].

En lo que se refiere a la edad, existe la posibilidad de sensibilizaciones "históricas" a algunos alérgenos que no son relevantes en otros casos. Además, existe una exposición acumulativa durante la vida a alérgenos que aumenta el riesgo de sensibilización, asumiendo, claro está, que la susceptibilidad frente a la sensibilización por contacto no es edad-dependiente.

Con el envejecimiento cronológico existe un descenso de las funciones del sistema inmune tanto en sensibilidad como en especificidad. Estas modificaciones se denominan "inmunosenescencia". Además, aparecen cambios en la función barrera cutánea que promueven un riesgo incrementado en la posible aparición de dermatitis por contacto.

Con la edad se ven afectadas tanto la inmunidad innata como la adaptativa[2]. Las células del sistema inmune innato muestran un incremento en la densidad de receptores y en la producción de citoquinas proinflamatorias, que, sin embargo, no conducen a una respuesta inmune aumentada. Además, la fagocitosis puede verse reducida debido a una disfunción de los macrófagos y de los neutrófilos.

El sistema adaptativo muestra con el paso de los años una involución del timo, con el consiguiente descenso de la producción de células T, un disbalance de la subpoblación linfocitaria y una disfunción del sistema *stem-cell* hematopoyético. Se ha descrito la existencia de un descenso en el número de linfocitos *naïve* y un aumento en el de linfocitos de memoria, con un incremento en células senescentes disfuncionales[3].

Por otro lado, la calidad de la respuesta humoral está dañada y los anticuerpos producidos por las células B envejecidas a menudo son menos eficientes, ya que tienen menor afinidad. La immunosenescencia se caracteriza, además, por la existencia de un estatus inflamatorio crónico *"inflammaging"*. En los pacientes ancianos se ha detectado una liberación aumentada de citoquinas proinflamatorias, como la IL-1, IL-2, IL-6, IL-12, IL-15, IL-18, IL-22, IL-23, TNF alfa e interferón gamma[4].

Si se combina la inmunosenescencia con las alteraciones tisulares propias del envejecimiento, se incrementa la predisposición a desarrollar enfermedades alérgicas.

Los signos clínicos más característicos del envejecimiento cutáneo son la sequedad, la atrofia, las arrugas, la laxitud y los desórdenes pigmentarios. Todos estos signos son consecuencia, por una parte, de factores genéticos (acortamiento de telómeros) y hormonales/metabólicos, y por otra, de la exposición frente a agentes ambientales, como el sol, la nicotina y la polución. Existe un descenso en los factores naturales de hidratación y en los lípidos del estrato córneo, con una disminución de las bicapas lamelares y de la capacidad de retención hídrica (imagen 1).

Imagen 1. Piel senil

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

A nivel estructural podemos, asimismo, apreciar alteraciones, a pesar de que el número de capas celulares se mantiene estable. Los queratinocitos se vuelven más cortos y anchos y se adhieren menos cuando alcanzan el papel de corneocito. Disminuye el número de melanocitos y de células de Langerhans y disminuyen los componentes vasculares y celulares dérmicos, con la consiguiente demostración de un aspecto atrófico (daño del colágeno y degradación de la elastina). El volumen general del tejido graso subcutáneo también se ve disminuido.

En cuanto al envejecimiento extrínseco, el factor principal que interviene en el envejecimiento cutáneo es la exposición a UV, jugando el UVB el papel protagonista, refiriéndonos al daño en el ADN[5].

DERMATITIS DE CONTACTO IRRITATIVA

En la piel anciana es importante la alteración que ocurre a nivel de la función barrera. Cuando la piel envejece, la epidermis se va atrofiando, la dermis se adelgaza y la unión dermoepidérmica se vuelve más débil; es por este motivo que, tanto a nivel de dermatitis de contacto alérgica como irritativa o frente a la absorción transdérmica de fármacos, pueden existir variaciones importantes.

Existen varios estudios sobre la posibilidad de que la susceptibilidad frente a los agentes irritantes sea inversamente proporcional a la edad de los individuos. La respuesta irritativa sería superior en la infancia y menor en la vejez. La disminución del contenido en lípidos de la superficie cutánea supone una disolución deficiente de algunos preparados tópicos. La deshidratación podría intensificar el efecto de estas sustancias químicas (hidrocortisona, ácido benzoico...)[6].

Los estudios experimentales que se han realizado sugieren que, a pesar de que los ancianos responden de manera variada a los irritantes, en general, la respuesta inflamatoria está disminuida.

El sistema inmune se ve activado por el daño directo que ocasiona el agente irritante, disparando una tormenta de citoquinas proinflamatorias. Las toxinas moleculares afectan de manera directa a los queratinocitos, que liberan IL-1a, IL-1B, TNFa, GM-CSF e IL-8. Estas citoquinas activan a las células de Langerhans, a las células dendríticas y a las células endoteliales, reclutando a neutrófilos, linfocitos, macrófagos y mastocitos hacia los lugares dañados[4,7].

La xerosis participa de manera esencial en el desarrollo de la mayor parte de las dermatitis de contacto Irritativas, como son el eccema asteatótico, denominado también eccema craquelé, y en la dermatitis por contacto perineal o por incontinencia), tan común en ancianos[8] (imagen 2).

Imagen 2. Eccema craquelé

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

DERMATITIS DE CONTACTO ALÉRGICA

La dermatitis por contacto alérgica tiende a persistir durante muchos años, si bien con la edad algunos pacientes muestran una disminución en su sensibilidad. Así pues, en los ancianos existen dos situaciones: una reducción de la función barrera epidérmica con exposición repetida a los alérgenos que puede predisponer a desarrollar alergias, y, a su vez, un sistema inmune más débil que reduciría esta predisposición. Entre los alérgenos más referidos en este colectivo destacan las fragancias (mujeres en la década de los 70 años y en varones sobre los 80) y el sulfato de níquel[9].

En los pacientes geriátricos, los medicamentos utilizados para curar las úlceras de estasis suele ser la causa más frecuente de eccema de contacto alérgico. Tagka y cols.[10] estudiaron la complicación que representa la presencia de dermatitis por contacto en úlceras de las piernas y su incidencia. Se sabe que la sensibilización por contacto asociada a úlceras venosas es un fenómeno adquirido. Un factor predisponente importante es la aplicación repetida y prolongada de múltiples agentes químicos, como fármacos, conservantes, excipientes y adhesivos, en las úlceras. La presencia de un importante infiltrado linfocitario alrededor de las úlceras puede, asimismo, promover la sensibilización[11].

La incidencia de positividades por epicutáneas en estos pacientes es variable. Depende principalmente de la cronicidad de las úlceras por estasis y de la dermatitis que las rodea. Saap y cols. describieron que un 63 % de sus pacientes con úlceras de las piernas presentaban uno o más parches positivos[12] y Malten indicó que el 76 % de sus pacientes mostraban epicutáneas positivas[13].

Las epicutáneas positivas suelen ser menos intensas en muchos casos y se desarrollan más lentamente. Por tal motivo es importante la realización en estos pacientes de un seguimiento prolongado.

Existen ciertos cambios en la frecuencia de algunos alérgenos si se comparan estudios de hace unos años con los actuales. Por ejemplo, la neomicina se ha visto sustituida por otros antibióticos tópicos, como la gentamicina o la mupirocina; los anestésicos tópicos también se utilizan menos. No obstante, la sensibilidad a la lanolina persiste como problema y se están detectando más casos de fragancias, colofonia, formaldehído, quinoleína, gentamicina y amerchol.

La capacidad de sensibilizar a un anciano con dinitroclorobenceno disminuye con la edad. Hasta un 96 % de los individuos de edades comprendidas entre los 20 y 40 años se sensibilizan, mientras que solo el 23 % de personas mayores de 65 años[14].

Además, pueden existir problemas por la ingesta de medicamentos relacionados con sensibilizantes tópicos.

INICIO

Las lesiones de eccema suelen ser extensas y simétricas.

Los emulsificantes son los productos comunes constituyentes de la mayor parte de los medicamentos de uso tópico y de los cosméticos. Por lo general, son poco sensibilizantes, pero en el caso de los pacientes con úlceras de las piernas, Pasche-Koo y cols.[15] encontraron que, al parchear 47 pacientes afectos, 12 de ellos mostraron alguna reacción positiva. La prevalencia de la sensibilización era mayor en los pacientes con úlceras crónicas de las piernas respecto a los afectos por otras enfermedades inflamatorias.

Los procesos de fotosensibilidad por fármacos son más prevalentes en los pacientes geriátricos debido al extenso uso de medicamentos antihipertensivos, hipolipemiantes, etc. En la piel existen una serie de alérgenos reactivos que hay que tener en consideración.

Los colirios son un grupo de medicaciones tópicas que dan, asimismo, muchos problemas en este grupo de edad geriátrica. Pueden llevar antibióticos (cloranfenicol, neomicina...) o agentes conservantes (cloruro de benzalconio), responsables de la sensibilización. Otras sustancias que pueden intervenir son principios activos determinados, como la fenilefrina, los betabloqueantes (levobunolol, timolol...) o la epinefrina, entre otros (imagen 3).

Imagen 3. Dermatitis de contacto por colirios de uso tópico

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

A propósito de los diferentes sensibilizantes contenidos en medicaciones de uso tópico, la lista puede variar considerablemente de un país a otro y según diferentes grupos de edad. Según el uso clínico a que se destinen, podemos dividir los sensibilizantes en varios apartados:

Antimicrobianos

Pueden producir sensibilizacion tanto si se aplican sobre piel lesionada como sana. Constituyen, además, parte de los productos cosméticos, así como de los medicamentosos. Los más utilizados son los parabenos, el ácido sórbico, los compuestos de amonio cuaternario, el formaldehído y agentes liberadores de formol y los compuestos mercuriales.

Los parabenos son los conservantes más ampliamente difundidos y constituyen el principal problema en los cuadros de dermatitis por estasis. Estos pacientes pueden tolerar perfectamente una crema cosmética aplicada en piel sana que contenga el mismo alérgeno por el fenómeno denominado “paradoja de los parabenos”.

El tiomersal se utiliza en vacunas, en antitoxinas y en los diluyentes de pruebas de prick test, así como en preparados oftalmológicos o soluciones para lentes de contacto. Es frecuente la afectación parpebral o conjuntival por esta causa.

Antibióticos

Los sensibilizantes más frecuentes de este grupo son la neomicina y otros medicamentos relacionados químicamente con esta , así como el cloranfenicol.

Antihistamínicos

Estos fármacos son potentes fotoalérgenos. No deberían emplearse tópicamente. Los más activos son los derivados de la etrilendiamina y las fenotiazinas.

Anestésicos locales

Los principales sensibilizantes son los derivados del ácido benzoico (benzocaína, ametocaína, procaína y dibucaína), que pueden reaccionar cruzadamente con compuestos del grupo para.

Antimicóticos

Los ésteres de hidroxiquinoleínas, el ácido undecilénico, los compuestos de fenol, la nistatina, el ketoconazol, el clotrimazol, el miconazol, el econazol y otros azólicos, y la pirrolnitrina han sido descritos como sensibilizantes.

Antiinflamatorios y analgésicos

La oxifenbutazona, el bufexamac, el ibuproxam, el ketoprofeno, la indometacina... son antiinflamatorios tópicos con capacidad sensibilizante. Poseen capacidad de reaccionar cruzadamente entre ellos y son potentes fotosensibilizantes varios del grupo. Los pacientes sensibilizados tópicamente deben evitar el uso sistémico de estos preparados por el riesgo de una reacción generalizada severa que puede acarrear (imagen 4).

Imagen 4. Dermatitis de contacto fotoalérgica por ketoprofeno

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

Corticoides

Los corticoides tópicos pueden desencadenar diferentes complicaciones, una de las cuales es la sensibilización por contacto, especialmente en personas sometidas a múltiples tratamientos, como es la población geriátrica.

Cualquier dermatitis resistente a tratamiento debe hacernos sospechar la posibilidad de una sensibilización a corticoides. Los más implicados, según referencias, son el propionato de clobetasol, el pivalato de tixocortol, la budesonida, la amcinonida y la hidrocortisona.

Vehículos

Estos compuestos pueden ocasionar dermatitis irritativa o alérgica. La lanolina, el bálsamo del Perú, la trietanolamina, el propilenglicol y la etilendiamina son los más descritos.

Si resumimos por frecuencia, es importante que en los pacientes geriátricos se testen el bálsamo del Perú, la lanolina, los parabenos, el diaminodifenilmetano, las quinoleínas y las fragancias.

Existen otros muchos medicamentos (antivirales, alquitranes, escabicidas, antipruriginosos...) que se han descrito puntualmente como alérgenos, pero que quizás en este grupo de población su prevalencia no sea tan elevada[16, 17].

Las epicutáneas no difieren de la población joven, pero, sin embargo, existe más intolerancia a su aplicación y las lecturas retardadas suelen ser más necesarias[18].

BIBLIOGRAFÍA

1. United Nations DoEaSA, Population Division. World Population Prospects: the 2017 revision, key findings and advance tables. https://esa.un.org/unpd/wpp/Publications/Files/WPP2017_KeyFindings.pdf. [Accessed 1 Apr 2018].
2. Fulop T, Dupuis G, Baehl S, Le Page A, Bourgade K, Frost E, et al. From inflamm-aging to immune-paralysis: a slippery slope during aging for immune-adaptation. Biogerontology. 2016;17(1):147-57.
3. Lima AL, Timmermann V, Illing T, Elsner P. Contact dermatitis in the elderly: prtedisposing factors, diagnosis and management. Drugs Aging. 2019;36(5):411-7.
4. Minciullo PL, Catalano A, Mandraffino G, Casciaro M, Crucitti A, Maltese G, et al. Inflammaging and anti-inflammaging: the role of cytokines in extreme longevity. Arch Immunol Ther Exp (Warsz). 2016;64(2):111-26.
5. Katoh N, Tennstedt D, Abellan van Kan G, Saint Aroman M, Loir A, Bacqueville D, et al. Gerontodermatology: the fragility of the epidermis in older adults. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018;32 Suppl 4:1-20.
6. Solana R, Tarazona R, Gayoso I, Lesur O, Dupuis G, Fulop T. Innate immunosenescence: effect of aging on cells and receptors of the innate immune system in humans. Semin Immunol. 2012;24(5):331-41.
7. Fluhr JW, Dickel H, Kuss O, Weyher I, Diepgen TL, Berardesca E. Impact of anatomical location on barrier recovery, surface pH and stratum corneum hydration after acute barrier disruption. Br J Dermatol. 2002;146(5):770-6.
8. Beele H, Smet S, Van Damme N, Beeckman D. Incontinence- associated dermatitis: pathogenesis, contributing factors, prevention and management options. Drugs Aging. 2018;35(1):1-10.
9. Buckley DA, Rycroft RJ, White IR, McFadden JP. The frequency of fragrance allergy in patch-tested patients increases with their age. Br J Dermatol. 2003;149(5):986-9.
10. Tagka A, Stratigos A, Lambrou GI, Nicolaidou E, Katsarou A, Chatziioannou A. Prevalence of contact dermatitis in the Greek population: A retrospective observational study. Contact Dermatitis. 2019;81(6):460-2.
11. Maddox D. Effects of venous leg ulceration on patients' quality of life. Nurs Stand. 2012;26(38):42-9.
12. Saap L, Fahim S, Arsenault E, Pratt M, Pierscianowski T, Falanga V, et al. Contact Sensitivity in Patients With Leg Ulcerations. A North American Study. Arch Dermatol. 2004;140(10):1241-6.
13. Malten KE, Kuiper JP. Contact allergy reactions in 100 selected patients with a leg ulcer. Phlebologie. 1985;38(3):375-81.
14. Machet L, Couhe C, Perrinaud A, Hoarau C, Lorette G, Vaillant L. A high prevalence of sensitization still persists in leg ulcer patients: a retrospective series of 106 patients tested between 2001 and 2002 and a meta-analysis of 1975-2003 data. Br J Dermatol. 2004;150(5):929-35.
15. Pasche-Koo F, Piletta PA, Hunziker N, Hauser C. High sensitization rate to emulsifiers in patients with chronic leg ulcers. Contact Dermatitis. 1994;31(4):226-8.
16. Artüz F, Yılmaz E, Külcü Çakmak S, Polat Düzgün A. Contact sensitisation in patients with chronic leg ulcers. Int Wound J. 2016;13(6):1190-2.
17. D'Erme AM, Iannone M, Dini V, Romanelli M. Contact dermatitis in patients with chronic leg ulcers: a common and neglected problem: a review 2000-2015. J Wound Care. 2016;25 Suppl 9:S23-9.
18. Beliauskien- A, Valiukevi-ien- S, Sitkauskien- B, Schnuch A, Uter W. Contact sensitization to the allergens of European baseline series in patients with chronic leg ulcers. Medicina (Kaunas). 2011;47(9):480-5.

INICIO

Guías

Esther Serra-Baldrich
Servicio de Dermatología
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

Rönsch H, Bauer A, Apfelbacher C. Erfassung von Core-Outcomes in Handekzemstudien. Die HECOS (Hand Eczema Core Outcome Set)-Initiative Core outcome measurements in hand eczema trials. The HECOS initiative. Hautarzt. 2019 Oct;70(10):773-7

https://doi.org/10.1007/s00105-019-4453-1

Antecedentes

Para mejorar el valor informativo y la comparabilidad de los ensayos de eccema de mano es necesario el consenso de un conjunto de resultados centrales.

Objetivos

¿Cómo se determina actualmente el éxito de las intervenciones terapéuticas y preventivas en los ensayos de eccema manual? ¿Qué norma debería aplicarse en el futuro?

Materiales y métodos

Como primer paso, se realizó una revisión sistemática de la literatura para describir el estado de los ensayos de eccema de manos controlados aleatoriamente y controlados entre 2000-2017 e identificar los resultados aplicados. La iniciativa *Hand Eczema Core Result Set* (HECOS) sigue las pautas de los resultados principales del Grupo Cochrane de Piel Cochrane Set Initiative (CS-COUSIN) para que su proceso posterior garantice la validez de los instrumentos de medición propuestos y la inclusión adecuada de las perspectivas de los pacientes, los médicos y los investigadores.

Resultados

Los ensayos anteriores evaluaron predominantemente eritema, descamación, fisuras, vesículas o prurito como signos y síntomas clínicos de eccema de manos. Estas variables a menudo no se informaron por separado, sino como parte de una variedad de puntajes. Solo se aplicaron pocos puntajes de eccema de manos en más de un ensayo, más comúnmente el Índice de Gravedad del Eccema de Manos (HECSI, en el 10 % de los ensayos). La condición general de la piel, sin mencionar signos o síntomas específicos, se evaluó en el 51 % de los ensayos.

Conclusiones

Si bien la mayoría de los ensayos de eccema de manos evaluaron ciertos signos y síntomas clínicos, no se aseguró la comparabilidad de los resultados porque se aplicaron diversos instrumentos de medición. HECOS va a acordar un conjunto de instrumentos de medición de resultados básicos relevantes y válidos.

Silvestre JF, Heras F, Hervella M, Palacios-Martínez D, Sánchez R, Senan R, et al. Guía para el diagnóstico, el tratamiento y la prevención del eccema de manos. Actas Dermosifiliogr. 2020;111(1):26-40

El eccema de manos (EM) es una patología frecuente, con un fuerte impacto en los pacientes y un alto coste social.

El EM, o dermatitis de manos, es una enfermedad multifactorial que comprende diversas condiciones etiológicas y morfológicas. Se trata principalmente de un trastorno inflamatorio de la piel de las manos que puede producir una gran afectación de la calidad de vida del paciente.

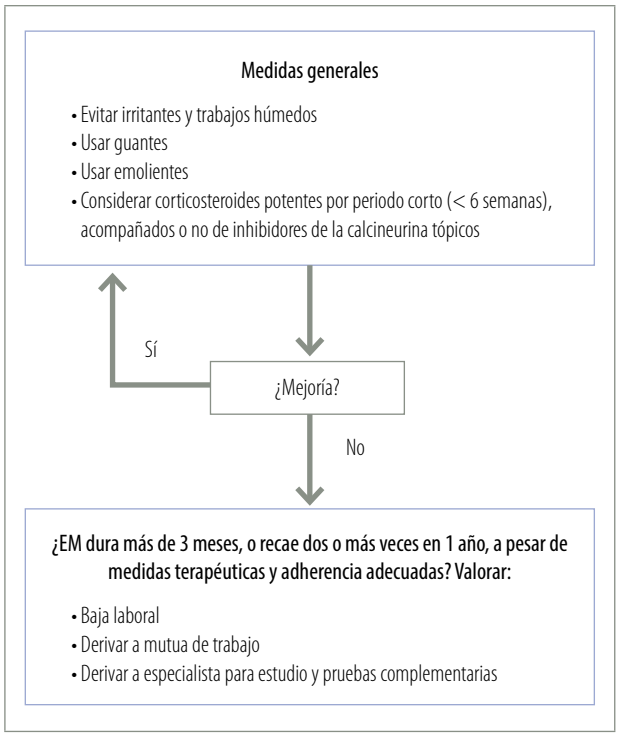
El EM puede considerarse agudo si predominan las vesículas y costras, o crónico (ECM) si predomina la hiperqueratosis. El EM requiere una intervención temprana.

El EM es un grupo de condiciones muy heterogéneo y, por lo tanto, no existen mecanismos patológicos definidos que puedan aplicarse de manera general. Sin embargo, se acepta que factores genéticos, como, por ejemplo, las mutaciones del gen de la filagrina (FLG), y factores externos, como el contacto con irritantes cutáneos, alteran la estructura y la composición del estrato córneo, provocando que la función barrera cutánea sea defectuosa y favoreciendo la aparición de lesiones.

El papel que el microbioma tiene en el desarrollo de EM y ECM ha adquirido interés recientemente y también se ha propuesto que interleucinas del tipo IL-1 (IL-36) podrían estar implicadas en la inflamación cutánea en el ECM. Por esta razón, la IL-36 podría ser una candidata a biomarcador que podría ayudar en el complejo proceso de diagnóstico de ECM.

INICIO

Medidas generales en Primaria (modificado)



Elaborado por el Dr. Silvestre JF, et al.

Su manejo por los médicos de Atención Primaria y de Medicina del Trabajo es complejo, debido a la existencia de diferentes etiologías, a una evolución variable, con recaídas impredecibles y a una respuesta al tratamiento en ocasiones difícil y poco satisfactoria.

El manejo del EM requiere una actuación precoz de diagnóstico y tratamiento para evitar su posible cronificación, algo que requiere la coordinación entre los distintos niveles asistenciales. Una derivación adecuada hacia una unidad especializada, con la valoración de una baja laboral si es necesaria, son imprescindibles para conseguir controlar a estos pacientes.

En esta guía sobre el eccema crónico de manos se analiza el proceso diagnóstico, las medidas preventivas y los tratamientos, señalando los pasos más esenciales en la rápida intervención para minimizar los riesgos de este colectivo de pacientes.

Weyandt G, Breitkopf C, Werner RN, Zidane M, Furtwängler A, Jongen J, et al. German S1 guidelines for the diagnosis and treatment of perianal dermatitis (anal eczema). J Dtsch Dermatol Ges. 2020;18(6):648-57

La dermatitis perianal (eccema anal, eccema perianal) es una afección proctológica común que con frecuencia se presenta con prurito, ardor y lesiones cutáneas supurantes. Los tres tipos principales son dermatitis de contacto irritante-tóxica, atópica y alérgica. En algunos casos, los síntomas clínicamente relevantes son causados por la interacción de varios factores intrínsecos y extrínsecos (fenómeno superpuesto). El tratamiento adecuado y exitoso requiere un diagnóstico preciso en cuanto a la etiología de la enfermedad.

Este deterioro de la continencia anal puede ser causado por las siguientes condiciones:

- Aumento sintomático del plexo hemorroidal (hemorroides).
- Prolapso mucoso o rectal.
- Cicatrización del ano.
- Tumores rectales o anales.
- Daño degenerativo o traumático del esfínter anal.
- Otras condiciones que pueden estar asociadas con secreciones en la zona perianal, independientemente de la incontinencia anal, que incluyen: trastornos anales asociados con fistulación y ulceración, hidradenitis supurativa (acné inverso) y tumores.

En caso de sospecha de dermatitis perianal, se deben incluir los siguientes aspectos al realizar el historial del paciente: síntomas y signos (prurito, dolor, supuración, sangrado anal, secreción anal, moco en las heces), con la valoración del inicio, duración, variaciones circadianas, comportamiento del movimiento intestinal, frecuencia de movimiento intestinal, consistencia de las heces y continencia alterada.

Es, asimismo, importante determinar la exposición a agentes exógenos: comportamiento higiénico (en particular, papel higiénico húmedo, "toallitas higiénicas"), productos para el cuidado de la piel, medicamentos tópicos de venta libre y recetados, y el hábito sexual del paciente (coito anal receptivo, lubricantes).

Otros datos serían: trastornos de la piel atópica y posibles sensibilizaciones, trastornos proctológicos e intervenciones quirúrgicas en el tracto gastrointestinal inferior/región anogenital.

En estos pacientes se deben realizar las siguientes pruebas de diagnóstico:

- Proctoscopia: recto distal, hemorroides, línea dentada, canal anal (anodermo).
- Posiblemente, examen de espéculo, si hay fisuras o lesiones inflamatorias/purulentas presentes.
- Rectoscopia, colonoscopia, gastroduodenoscopia, en caso de sangrado anal poco claro, moco e irregularidades en las deposiciones.

La prueba epicutánea se debe realizar si existe sospecha de dermatitis alérgica de contacto. Dependiendo

de la exposición y el historial relacionado con la alergia, las pruebas epicutáneas deben incluir varios alérgenos, como fragancias, anestésicos locales, antibióticos tópicos, antifúngicos, corticosteroides y conservantes, así como otros productos (y sus ingredientes) que el paciente ha estado usando en la región anogenital. Además, se deben probar posibles alternativas si se sospecha de reacciones cruzadas o cosensibilización.

El examen histopatológico, en el caso de realizarse (si hay duda clínica en cuanto al diagnóstico de dermatitis perianal o dermatitis perianal resistente al tratamiento –4-6 semanas– de cualquier origen), tiene como objetivo principal descartar otras enfermedades de la piel (psoriasis, liquen plano, liquen escleroso), así como tumores malignos (neoplasia intraepitelial anal –AIN–, carcinoma anal o enfermedad de Paget extramamaria).

Diagnóstico diferencial

Enfermedad	Procedimiento diagnóstico
Diagnósticos diferenciales de la dermatitis perianal causada por agentes infecciosos y parásitos	
Dermatitis perianal estreptocócica	Frotis
Infección estafilocócica (impétigo)	Frotis
Eritrasma	Lámpara de Wood (fluorescencia de color rojo coral o salmón), frotis
Condiloma plano	Serológica de sífilis
Candidiasis anal	Frotis: microscopia, cultivo fúngico
Tiña	Detección microscópica de hifas a partir de raspados cutáneos, cultivo fúngico
Herpes simple	Presentación clínica. En caso de necesidad, PCR o inmunofluorescencia para la detección del virus del herpes simple tipo 1 o 2
Herpes zóster	Presentación clínica. En caso de necesidad, PCR o inmunofluorescencia para la detección del virus varicela-zóster
Giardia lamblia	Análisis de heces
Enterobiasis *(Enterobius vermicularis,* oxiuros)	Detección microscópica de huevos de oxiuros en un frotis perianal/prueba de la cinta adhesiva (por la mañana)
Trastornos inflamatorios como diagnósticos diferenciales de la dermatitis perianal	
Psoriasis invertida	Presentación clínica. Si es necesario, histopatología
Liquen plano	Histopatología
Liquen escleroso	Histopatología
Enfermedad intestinal inflamatoria crónica	Histopatología, endoscopia
Acné inverso	Presentación clínica
Dermatitis seborreica	Presentación clínica
Neoplasias como diagnósticos diferenciales de la dermatitis perianal	
Enfermedad de Paget extramamaria	Histopatología
Neoplasia intraepitelial perianal y anal (incluidas diversas manifestaciones clínicas, p. ej., condilomas acuminados, enfermedad de Bowen, papulosis bowenoide, NIA (neoplasia intraepitelial anal) verrucosa o eccematosa y otras)	Presentación clínica, histopatología
Carcinoma escamoso perianal, carcinoma del margen anal o el canal anal	Histopatología
Nota: Esta tabla proporciona una visión de conjunto, pero no pretende ser exhaustiva.	

Elaborado por el Dr. Weyandt G, et al.

El tratamiento no farmacológico consiste en:

- Evitación de factores agravantes.
- Optimización de la higiene anal.
- Optimización de los hábitos de evacuación intestinal.
- Protección de la piel.

El tratamiento tópico se basaría en:

- Antiinflamatorios: corticosteroides, calcineurina, inhibidores.
- Sintomático (prurito, dolor).
- Agentes antibacterianos, antifúngicos y antisépticos.

INICIO

NOMBRE DEL MEDICAMENTO: Adventan 1 mg/g crema, Adventan 1 mg/g pomada, Adventan 1 mg/g ungüento, Adventan 1 mg/g emulsión cutánea, Adventan 1 mg/ml solución cutánea. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA: 1 g de Adventan 1 mg/g crema, pomada, ungüento o emulsión, contiene 1 mg de metilprednisolona aceponato: (0,1%). 1 ml de solución contiene 1 mg (0,1%) de metilprednisolona aceponato. Excipientes con efecto conocido: Adventan 1 mg/g crema: Butilhidroxitolueno (E-321) 0,006 g/100 g, alcohol cetoestearílico 2,5 g/100 g, alcohol bencílico 1,0 g/100 g. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección Lista de excipientes. FORMA FARMACÉUTICA: Crema (crema blanca opaca). Pomada (pomada de blanca a amarillenta). Ungüento (ungüento translúcido blanquecino a ligeramente amarillento). Emulsión cutánea (emulsión de aceite en agua, emulsión blanca opaca). Solución cutánea (solución cutánea. Líquido límpido, transparente). DATOS CLÍNICOS. Indicaciones terapéuticas: Adventan crema, pomada, ungüento, emulsión: Eccema agudo exógeno de leve a moderado (dermatitis de contacto alérgica, dermatitis de contacto irritativa, eccema numular, eccema dishidrótico, eccema vulgar) y eccema endógeno (dermatitis atópica, neurodermatitis), eccema seborreico con inflamación severa. Adventan solución: Afecciones inflamatorias y pruriginosas del cuero cabelludo tales como eccema agudo exógeno (dermatitis de contacto alérgica e irritativa, eccema vulgar), eccema endógeno (dermatitis atópica, neurodermatitis), eccema seborreico en adultos y adolescentes mayores de 18 años. Posología y forma de administración: Posología. Adventan crema, pomada y ungüento: Se usa tópicamente y se aplica en una fina capa una vez al día sobre la zona afectada, frotando ligeramente. La duración del tratamiento, como norma general, no debe exceder de 12 semanas en adultos. Se recomienda tratamiento intermitente cuando se necesite que el mismo sea prolongado. En el eccema seborreico con inflamación severa, las zonas afectadas de la cara no deben ser tratadas durante más de una semana. Adventan está disponible en varias formas galénicas. La forma entre crema, pomada o ungüento que se debe utilizar en cada caso individual dependerá del estado de la piel y del tipo de lesión: Adventan crema en afecciones cutáneas exudativas, Adventan pomada cuando la piel esté seca (ni exude ni esté muy seca) y Adventan ungüento en afecciones cutáneas muy secas; en general la pomada y el ungüento se prefieren en lesiones gruesas y liquenificadas. Adicionalmente para Adventan crema: si durante el tratamiento con Adventan crema se produce una sequedad excesiva de la piel, se debería cambiar el tratamiento a otro de los medicamentos de la gama Adventan con mayor contenido graso (Adventan pomada o Adventan ungüento). Adventan emulsión: se usa tópicamente y se aplica en capa fina una vez al día, sobre la zona afectada, frotando ligeramente. En general, la duración del tratamiento no debe exceder de dos semanas en adultos. En el eccema seborreico con inflamación severa, las zonas afectadas de la cara no deben ser tratadas durante más de una semana. Si durante el tratamiento con Adventan emulsión se produce una sequedad excesiva de la piel, dependiendo del tipo de piel afectada se recomienda el uso de un tratamiento coadyuvante neutro (emulsión de agua en aceite, o ungüento con una sola fase grasa) como emoliente. Adventan solución: Adultos y adolescentes mayores de 18 años: Adventan solución se aplica una vez al día en las zonas afectadas del cuero cabelludo, frotando ligeramente. Forma de administración: Adventan crema, pomada y ungüento: Uso cutáneo. Adventan solución: Uso cutáneo exclusivo en el cuero cabelludo. La solución se debe aplicar en forma de gotas mediante un suave masaje. En general, la duración del tratamiento no debe exceder de cuatro semanas. Población pediátrica: Adventan crema, pomada y ungüento: no se ha establecido la seguridad del uso de Adventan crema/pomada/ungüento en bebés menores de 4 meses. No se requieren ajustes de dosis cuando se administra este medicamento a niños. Por principio, la duración del tratamiento en niños debe limitarse al mínimo. En general, la duración del tratamiento en niños no debe exceder de 4 semanas. Adventan emulsión: no son necesarios ajustes de dosis cuando se administra Adventan emulsión a niños de 4 meses de edad o mayores, niños y adolescentes. Por principio, la duración del tratamiento en niños debe limitarse al mínimo. No se ha establecido la seguridad de Adventan emulsión en niños menores de 4 meses de edad. No se dispone de datos. Adventan solución: no se ha establecido la seguridad de Adventan solución en niños y adolescentes por debajo de 18 años de edad. No hay datos disponibles. Contraindicaciones: Adventan crema, pomada y ungüento: Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección Lista de excipientes. Presencia de procesos tuberculosos o sifilíticos, infecciones víricas (tales como herpes o varicela), rosácea, dermatitis perioral, úlceras, acné vulgar, enfermedades atróficas de la piel y reacciones vacunales cutáneas en el área a tratar. En caso de enfermedades cutáneas bacterianas o fúngicas, ver sección Advertencias y precauciones de empleo. Adventan crema/pomada/ungüento no debe emplearse en los ojos ni en heridas profundas abiertas. Niños menores de cuatro meses, debido a la falta de experiencia. Adventan emulsión: Adventan emulsión no debe emplearse en casos de hipersensibilidad conocida al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección Lista de excipientes, presencia de procesos tuberculosos o sifilíticos, infecciones víricas (tales como herpes o varicela), rosácea, dermatitis perioral, úlcera, acné vulgar, enfermedades atróficas de la piel y reacciones vacunales cutáneas en el área a tratar. Para enfermedades cutáneas bacterianas o fúngicas, ver sección Advertencias y precauciones de empleo. Adventan solución: hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Presencia de procesos tuberculosos o sifilíticos, infecciones víricas (tales como herpes o varicela), úlceras, heridas abiertas profundas y acné vulgar. En caso de enfermedades cutáneas bacterianas o fúngicas, ver sección Advertencias y precauciones de empleo. Advertencias y precauciones especiales de empleo: Adventan crema, pomada, ungüento, emulsión y solución: Los glucocorticoides se deben usar a la menor dosis posible, especialmente en niños, y sólo durante el tiempo estrictamente necesario para conseguir y mantener el efecto terapéutico deseado. En las enfermedades de la piel con infección bacteriana o fúngica, se requiere tratamiento adicional específico. El uso tópico de glucocorticoides puede potenciar las infecciones localizadas de la piel. Al usar Adventan se debe tener cuidado para evitar el contacto con los ojos, heridas abiertas profundas y mucosas. La aplicación amplia de corticoides tópicos en áreas amplias del cuerpo o durante períodos de tiempo prolongados, en particular bajo oclusión, aumenta significativamente el riesgo de efectos colaterales. El tratamiento en condiciones oclusivas no debe realizarse a menos que su médico así se lo indique. Nótese que los pañales así como las zonas intertriginosas podrían producir condiciones oclusivas. Cuando se tratan zonas extensas de piel, la duración del tratamiento debe ser lo más corta posible, ya que no se puede descartar totalmente su absorción ni un efecto sistémico. Como ocurre con todos los glucocorticoides, el uso no profesional del medicamento puede enmascarar la sintomatología clínica. Como es conocido para los corticoides sistémicos, también puede desarrollarse glaucoma por el uso de corticoides locales (p. ej., tras una aplicación extensa o en grandes dosis durante un periodo prolongado, con la utilización de técnicas de vendaje oclusivo o tras aplicación en la piel que rodea los ojos). Alteraciones visuales: Se pueden producir alteraciones visuales con el uso sistémico y tópico de corticosteroides. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, se debe consultar con un oftalmólogo para que evalúe las posibles causas, que pueden ser cataratas, glaucoma o enfermedades raras como coriorretinopatía serosa central (CRSC), que se ha notificado tras el uso de corticosteroides sistémicos y tópicos. Adicionalmente para Adventan crema, pomada, ungüento y emulsión: tras la aplicación de MPA (Adventan 0,1% Pomada) en un área de la superficie de la piel de un 60% bajo condiciones de oclusión durante 22 horas, se observaron en voluntarios adultos sanos, supresión de los niveles plasmáticos de cortisol e influencia en el ritmo circadiano. Adicionalmente para Adventan emulsión: Adventan emulsión no debe aplicarse en áreas extensas (más de un 40 % de la superficie corporal). Adicionalmente para Adventan solución: Adventan solución es inflamable, por lo que no debe aplicarse cerca de una llama abierta. Población pediátrica: Adventan crema, pomada, ungüento y emulsión: Adventan no debe emplearse bajo oclusión. Nótese que los pañales pueden ser oclusivos. Esto es especialmente relevante, ya que Adventan, no está recomendado para su uso en bebés menores de 4 meses de edad. Es necesaria una cuidadosa valoración de la relación beneficio/riesgo en el caso de niños de entre cuatro meses y tres años. Adventan solución: No se dispone de datos clínicos sobre el uso de Adventan solución en menores de 18 años, por lo que no está recomendado su uso. Advertencia sobre excipientes: Adventan crema: Este medicamento puede producir reacciones locales en la piel (como dermatitis de contacto) o irritación de los ojos y membranas mucosas porque contiene butilhidroxitolueno (E-321). Este medicamento puede producir reacciones locales en la piel (como dermatitis de contacto), porque contiene alcohol cetoestearílico. Este medicamento contiene 1,0 g de alcohol bencílico en cada 100 g de crema. El alcohol bencílico puede provocar reacciones alérgicas y/o irritación local moderada. El excipiente grasa dura de Adventan crema puede reducir la eficacia de los productos de látex, como preservativos y diafragmas. Adventan pomada: Algunos de los excipientes de Adventan pomada (por ejemplo: parafina líquida, parafina blanca (semisólida), cera blanca de abejas) pueden reducir la eficacia de los productos de látex, como preservativos y diafragmas. Adventan ungüento: Algunos de los excipientes de Adventan ungüento (por ejemplo: parafina líquida, parafina blanca (semisólida), aceite de ricino hidrogenado, cera microcristalina) pueden reducir la eficacia de los productos de látex, como preservativos y diafragmas. Adventan emulsión: El excipiente (triglicérido caprílico-cáprico-mirístico-esteárico) en Adventan emulsión puede reducir la eficacia de los productos de látex como preservativos y diafragmas. Este medicamento contiene 1,25 g de alcohol bencílico por cada 100 g. El alcohol bencílico puede causar reacciones alérgicas y/o irritación local moderada. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción: Hasta el momento no se conoce ninguna. Fertilidad, embarazo y lactancia: Embarazo: No existen datos adecuados sobre la utilización de metilprednisolona aceponato en mujeres embarazadas. Los estudios en animales, han mostrado efectos embriotóxicos o teratogénicos a dosis que exceden la dosis terapéutica. Algunos estudios epidemiológicos sugieren que, posiblemente, podría existir un aumento del riesgo de hendiduras orales en recién nacidos de mujeres tratadas con glucocorticosteroides sistémicos durante el primer trimestre del embarazo. En general, durante el primer trimestre del embarazo debe evitarse el uso de preparados tópicos que contengan corticoides. En concreto, durante el embarazo y la lactancia deben evitarse el tratamiento de zonas extensas, el uso prolongado, o los vendajes oclusivos. En mujeres embarazadas, la indicación clínica para el tratamiento con Adventan crema/pomada/ungüento/emulsión debe ser cuidadosamente revisada y los beneficios sopesados frente a los riesgos. Lactancia: En ratas, la metilprednisolona aceponato no mostró prácticamente ningún paso a neonatos a través de la leche. Pero no se sabe si la metilprednisolona aceponato se excreta en la leche humana, ya que se han comunicado casos de aparición en leche humana de corticoides cuando estos se han administrado por vía sistémica. No se sabe si la aplicación tópica de metilprednisolona aceponato daría lugar a la absorción sistémica suficiente de metilprednisolona aceponato como para que aparecieran cantidades detectables en la leche humana. Por eso, se debe tener precaución cuando se administre Adventan a mujeres en periodo de lactancia. Las mujeres en periodo de lactancia no deben tratarse las mamas con el preparado. Durante la lactancia, deben evitarse el tratamiento de zonas extensas, el uso prolongado, o los vendajes oclusivos (ver sección Advertencias y precauciones de empleo). Fertilidad: No hay información disponible sobre la influencia de metilprednisolona aceponato en la fertilidad. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: La influencia de Adventan sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula. Reacciones adversas: Las frecuencias de los efectos adversos se han añadido en la categoría correspondiente de acuerdo a los efectos observados en los estudios clínicos. Las frecuencias se definen de acuerdo con la Convención MedDRA: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100, <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000, <1/100), raras (≥1/10.000, <1/1.000), muy raras (<1/10.000), no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Adventan crema: Infecciones e infestaciones: Raras: infección por hongos. Trastornos del sistema inmunológico: Poco frecuentes: hipersensibilidad a la metilprednisolona aceponato. Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Raras: fisuras en la piel, acné, pioderma, telangiectasias y atrofia en la piel. Frecuencia no conocida*: estrías en la piel, dermatitis perioral, decoloración de la piel, reacciones alérgicas en la piel. Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Frecuentes: quemazón y prurito en el lugar de aplicación. Poco frecuentes: vesículas, sequedad, eritema, foliculitis, erupciones y parestesia en el lugar de aplicación. Raras: celulitis, edema e irritación en el lugar de aplicación. Frecuencia no conocida*: hipertricosis. Trastornos oculares: Frecuencia no conocida: Visión borrosa (ver también sección Advertencias y precauciones de empleo). Adventan pomada: Trastornos del sistema inmunológico: Frecuencia no conocida*: Hipersensibilidad al principio activo. Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Poco frecuentes: atrofia en la piel, equimosis, impétigo y piel grasa. Frecuencia no conocida*: Acné, telangiectasias, estrías en la piel, dermatitis perioral, decoloración de la piel, reacciones alérgicas en la piel. Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Frecuentes: quemazón y prurito en el lugar de aplicación. Poco frecuentes: vesículas, sequedad, eritema, irritación, eczema y edema periférico en el lugar de administración. Frecuencia no conocida*: foliculitis e hipertricosis. Trastornos oculares: Frecuencia no conocida: Visión borrosa (ver también sección Advertencias y precauciones de empleo). Adventan ungüento: Trastornos del sistema inmunológico: Frecuencia no conocida*: Hipersensibilidad al principio activo. Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Poco frecuentes: telangiectasias y fisuras en la piel. Frecuencia no conocida*: acné, atrofia en la piel, estrías en la piel, dermatitis perioral, decoloración de la piel y reacciones alérgicas en la piel. Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Frecuentes: quemazón en el lugar de aplicación y foliculitis. Poco frecuentes: prurito, dolor, vesículas, eritema, pústulas y pápulas en el lugar de aplicación. Frecuencia no conocida*: hipertricosis. Trastornos oculares: Frecuencia no conocida: Visión borrosa (ver también sección Advertencias y precauciones de empleo). Adventan emulsión: En los ensayos clínicos, los efectos adversos observados con más frecuencia incluyeron quemazón en el lugar de aplicación. Trastornos oculares: Frecuencia no conocida: Visión borrosa (ver también sección Advertencias y precauciones de empleo). Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Poco frecuentes: Eccema, exfoliación de la piel , fisuras en la piel. Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Frecuentes: quemazón en el lugar de aplicación. Poco frecuentes: Dolor en el lugar de aplicación, vesículas en el lugar de aplicación, prurito en el lugar de aplicación pústulas en el lugar de aplicación, erosión en el lugar de aplicación. Como con otros corticoides para aplicación tópica, pueden ocurrir los siguientes efectos adversos locales (frecuencia no conocida): atrofia cutánea, eritema y sequedad en el lugar de aplicación, estrías cutáneas, foliculitis en el lugar de aplicación, hipertricosis, telangiectasia, dermatitis perioral, decoloración cutánea, acné, y/o reacciones alérgicas cutáneas a cualquiera de los componentes de la formulación. Adventan solución: Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Poco frecuentes: seborrea capitis y caída del pelo. Frecuencia no conocida*: atrofia en la piel, acné, telangiectasias, estrías piel, dermatitis perioral, decoloración de la piel y reacciones alérgicas en la piel. Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Frecuentes: Quemazón en el lugar de aplicación. Poco frecuentes: prurito, dolor, sequedad, foliculitis, irritación y eczema en el lugar de aplicación y sensación localizada de calor. Frecuencia no conocida*: vesículas y eritema en el lugar de la aplicación, hipertricosis. Trastornos oculares: Frecuencia no conocida: Visión borrosa (ver también sección Advertencias y precauciones de empleo). *Efectos adversos potenciales no observados en los ensayos clínicos. Notificación de sospechas de reacciones adversas: Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaram.es. Adicionalmente para Adventan crema, pomada y ungüento: Cuando se aplican preparaciones tópicas que contienen corticoesteroides se pueden producir efectos sistémicos debido a la absorción. Se ha utilizado el término MedDRA (MedDRA versión 11.1) más apropiado para describir una reacción en concreto, sus síntomas y condiciones relacionadas. Sobredosis: Los resultados de los estudios de toxicidad aguda con metilprednisolona aceponato no indican que sea de esperar riesgo alguno de intoxicación aguda, tras la aplicación cutánea única de una sobredosis (aplicación en un área extensa, en circunstancias favorables para la absorción) o tras la ingestión inadvertida. Adicionalmente para Aventan solución: tras la ingestión oral inadvertida de Adventan solución pueden esperarse efectos debidos al excipiente alcohol isopropílico. Estos efectos pueden manifestarse en forma de síntomas de depresión del SNC tras la ingesta de tan sólo unos pocos mililitros. DATOS FARMACÉUTICOS. Lista de excipientes: Adventan crema: Oleato de decilo, Monoestearato de glicerol 40-50 %, Alcohol cetoestearílico, Grasa dura, Triglicéridos caprílico-cáprico-mirístico-esteárico, Polioxil 40 estearato, Glicerol 85 % (E-422), Edetato de disodio, Alcohol bencílico, Butilhidroxitolueno (E-321), Agua purificada. Adventan pomada: Cera blanca de abejas, Parafina líquida, Dehymuls E (Dicocoil pentaeritritil distearil citrato (y) sorbitan sesquioleato (y) cera alba (beeswax) (y) aluminio estearatos), Parafina blanca (semisólida), Agua purificada. Adventan ungüento: Parafina blanca (semisólida), Parafina líquida, Cera microcristalina, Aceite de ricino hidrogenado. Adventan emulsión: Triglicéridos de cadena media, Triglicérido caprílico-cáprico-mirístico-esteárico, Macrogol-2-estearil éter, Macrogol-21-estearil éter, Alcohol bencílico, Edetato de disodio, Glicerol (85%), Agua purificada. Adventan solución: Miristato de isopropilo, Alcohol isopropílico. Incompatibilidades: No procede. Periodo de validez: 3 años. Adicionalmente Adventan emulsión: Periodo de validez tras la primera apertura: 3 meses. Precauciones especiales de conservación: Adventan crema y pomada: No conservar a temperatura superior a 25ºC. Adventan ungüento, emulsión y solución: No conservar a temperatura superior a 30ºC. Naturaleza y contenido del envase: Adventan crema, pomada y ungüento: Tubo de aluminio puro con revestimiento interno de resina epoxídica, revestimiento externo de poliéster y anillo de sellado. El tubo está hecho de polietileno de alta densidad. Envases con 30 y 60 g. Adventan emulsión: Tubo de aluminio laminado, lacado exteriormente, cubierta interior de polietileno y tapón blanco de rosca de polipropileno. Tubos de 20, 50 y 100 g. Adventan solución: Envase multidosis (con tapón cuentagotas) de polietileno blanco. Envase con 50 ml y 20 ml. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones: La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. Adicionalmente Adventan solución es inflamable, por lo que no bebe aplicarse cerca de una llama abierta. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN: LEO Pharma A/S, Industriparken 55, DK-2750 Ballerup, Dinamarca. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN: Adventan crema: Nº de registro: 60.137; Adventan pomada: Nº de registro: 60.138; Adventan ungüento: Nº de registro: 60.139; Adventan emulsión cutánea: Nº de registro: 62.662; Adventan solución cutánea: Nº de registro: 63.521. PRESENTACIÓN, CONDICIONES DE DISPENSACIÓN Y PRECIO PVP (IVA): Adventan crema y pomada, tubo de 30 g: 5,74 €, tubo de 60 g: 10,44 €. Adventan ungüento, tubo de 30 g: 5,74 €, tubo de 60 g: 11,72 €. Adventan emulsión, tubo de 50 g: 11,44 €. Adventan solución, envase de 50 ml: 11,44 €. Medicamentos sujetos a prescripción médica. Financiados por el SNS. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO: Julio 2019. Consulte la ficha técnica completa antes de prescribir. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) http://www.aemps.gob.es/.

NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Protopic 0,1% pomada. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA. 1 g de Protopic 0,1% pomada contiene 1,0 mg de tacrolimus como tacrolimus monohidrato (0,1%). Excipiente con efecto conocido: Butilhidroxitolueno (E321) 15 microgramos/g pomada. Para consultar la lista completa de excipientes ver sección Lista de excipientes. FORMA FARMACÉUTICA. Pomada blanca o ligeramente amarillenta. DATOS CLÍNICOS. Indicaciones terapéuticas. Protopic 0,1% pomada está indicado en adultos y adolescentes (16 años de edad y mayores). Tratamiento de brotes. Adultos y adolescentes (16 años de edad y mayores): Tratamiento de la dermatitis atópica moderada o grave en adultos que no responden adecuadamente o que son intolerantes a las terapias convencionales como los corticosteroides tópicos. Tratamiento de mantenimiento. Tratamiento de la dermatitis atópica de moderada a grave para la prevención de los brotes y la prolongación de intervalos sin brotes en pacientes que sufren con elevada frecuencia exacerbaciones de la enfermedad (es decir, que ocurren 4 ó más veces al año) que han tenido una respuesta inicial a un tratamiento de máximo 6 semanas con tacrolimus pomada dos veces al día (desaparición de las lesiones, prácticamente desaparición de las lesiones o lesiones levemente afectadas). Posología y forma de administración. El tratamiento con Protopic debe ser introducido por médicos con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la dermatitis atópica. Protopic se presenta en dos concentraciones, Protopic 0,03% y Protopic 0,1% pomada. Posología. Tratamiento de brotes. Protopic puede utilizarse para el tratamiento a corto plazo y para el tratamiento a largo plazo intermitente. El tratamiento no debe ser continuado a largo plazo. El tratamiento con Protopic debe iniciarse cuando aparezcan los primeros signos y síntomas. Se deben tratar todas las zonas afectadas de la piel con Protopic hasta que desaparezcan las lesiones, hasta que casi desaparezcan o hasta que se encuentren afectadas de forma leve. A partir de entonces, los pacientes son considerados apropiados para el tratamiento de mantenimiento (ver a continuación). Ante los primeros signos de recurrencia (brotes) de los síntomas de la enfermedad, se debe reiniciar el tratamiento. Adultos y adolescentes (de 16 años de edad y mayores): Se debe iniciar el tratamiento con Protopic 0,1% dos veces al día y continuará hasta la eliminación de la lesión. Si los síntomas se repiten, se debe reiniciar el tratamiento con Protopic 0,1% dos veces al día. Se debe intentar reducir la frecuencia de aplicación o utilizar la pomada de concentración inferior Protopic 0,03% si la situación clínica lo permite. Generalmente, se observa mejoría en la semana siguiente al inicio del tratamiento. Si no se observan signos de mejoría después de dos semanas de tratamiento, deben considerarse otras opciones de tratamiento. Personas de edad avanzada: No se han realizado estudios específicos en personas de edad avanzada. Sin embargo, la experiencia clínica disponible en esta población de pacientes no ha indicado la necesidad de un ajuste de dosis. Población pediátrica: En niños de 2 a 16 años sólo se debe utilizar Protopic 0,03% pomada. Protopic pomada no debe usarse en niños menores de 2 años de edad hasta que no se disponga de más datos. Tratamiento de mantenimiento. Los pacientes que responden a un tratamiento de hasta 6 semanas utilizando tacrolimus pomada dos veces al día (desaparición de las lesiones, prácticamente desaparición de las lesiones o lesiones levemente afectadas) son adecuados para el tratamiento de mantenimiento. Adultos y adolescentes (de 16 años de edad y mayores): Los pacientes adultos deben utilizar Protopic 0,1% pomada. Protopic pomada debe aplicarse una vez al día dos veces por semana (por ejemplo, lunes y jueves) en las áreas habitualmente afectadas por dermatitis atópica para prevenir la progresión a brotes. Entre las aplicaciones deben transcurrir 2-3 días sin tratamiento con Protopic. Después de 12 meses de tratamiento el médico debe realizar una revisión de la situación del paciente y debe decidir si ha de continuar el tratamiento de mantenimiento en ausencia de datos de seguridad para el tratamiento de mantenimiento a partir de 12 meses. Si vuelven a aparecer signos de brotes, debe reiniciarse el tratamiento dos veces al día (ver la sección anterior de tratamiento de brotes). Personas de edad avanzada: No se han realizado estudios específicos en personas de edad avanzada (ver la sección anterior de tratamiento de brotes). Población pediátrica: En niños de 2 a 16 años sólo se debe utilizar Protopic 0,03% pomada. Protopic pomada no debe usarse en niños de menos de 2 años de edad hasta que no se disponga de más datos. Forma de administración. Protopic pomada debe aplicarse como una capa fina en las zonas de la piel afectadas ó en las habitualmente afectadas. Protopic pomada se puede emplear en cualquier parte del cuerpo, como la cara, el cuello y las zonas de flexión, salvo en las mucosas. Protopic pomada no debe aplicarse bajo oclusión porque este método de administración no ha sido estudiado en pacientes (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). Contraindicaciones. Hipersensibilidad al principio activo, macrólidos en general, o a alguno de los excipientes incluidos en la sección Lista de excipientes. Advertencias y precauciones especiales de empleo. Se debe minimizar la exposición de la piel a la luz solar, y se debe evitar el empleo de luz ultravioleta (UV) de un solario, y la terapia con UVB o UVA en combinación con psoralenos (PUVA), mientras se usa Protopic pomada. Los médicos deben recomendar a los pacientes métodos adecuados para protegerse del sol, como la disminución del tiempo de exposición al sol, el empleo de filtros de protección solar, y cubrir la piel con ropa adecuada. Protopic pomada no debe ser aplicado a lesiones que se consideren potencialmente malignas o pre-malignas.El desarrollo de cualquier cambio nuevo diferente al eczema previo dentro de un área tratada debe ser revisado por el médico. No se recomienda el empleo de tacrolimus pomada en pacientes con un defecto de la barrera cutánea como, por ejemplo, síndrome de Netherton, ictiosis lamelar, eritrodermia generalizada o enfermedad cutánea de injerto contra huésped. Estas enfermedades de la piel pueden aumentar la absorción sistémica de tacrolimus. No se recomienda tampoco el uso oral de tacrolimus para tratar estas enfermedades cutáneas. Se han notificado casos post-comercialización de niveles aumentados de tacrolimus en sangre en estas enfermedades. Se debe proceder con especial cautela al aplicar Protopic a pacientes que presenten una alteración extensa de la piel durante un periodo de tiempo prolongado, especialmente en niños (ver sección Posología y forma de administración). Los pacientes, especialmente los pacientes pediátricos, deben ser evaluados de forma continua durante el tratamiento con Protopic con respecto a la respuesta al tratamiento y a la necesidad de continuar con el mismo. Después de 12 meses esta evaluación debe incluir la suspensión del tratamiento con Protopic en los pacientes pediátricos (ver sección Posología y forma de administración). No se conoce el potencial de inmunosupresión local (posiblemente dando lugar a infecciones o enfermedades malignas cutáneas) a largo plazo (por ej. a lo largo de un periodo de años). Protopic contiene tacrolimus como principio activo, un inhibidor de la calcineurina. En pacientes trasplantados se ha asociado un aumento del riesgo de desarrollar linfomas y enfermedades malignas cutáneas con una exposición sistémica prolongada para intensificar la inmunosupresión seguida de una administración sistémica de inhibidores de la calcineurina. En pacientes que utilizaban pomada de tacrolimus se han descrito casos de enfermedades malignas, incluidas enfermedad maligna cutánea (por ejemplo linfomas cutáneos de las células T) y otros tipos de linfoma, y cánceres de piel (ver sección Reacciones adversas). Protopic no se debe usar en pacientes con inmunodeficiencias congénitas o adquiridas, o en pacientes sometidos a terapia que produce inmunosupresión. No se han encontrado pacientes con dermatitis atópica tratados con Protopic que presenten niveles significativos de tacrolimus sistémico. La linfoadenopatía fue notificada en raras ocasiones en los ensayos clínicos (0,8%). La mayoría de estos casos estaban relacionados con infecciones (piel, tracto respiratorio, dientes) y se solucionaron con una terapia adecuada de antibióticos. Los pacientes trasplantados que reciben terapia inmunosupresora (por ej. tacrolimus sistémico) presentan un mayor riesgo de desarrollo de linfoma; por lo tanto, los pacientes que reciben Protopic y que desarrollan una linfoadenopatía se deben controlar para asegurarse que ésta se resuelve. La linfoadenopatía presente al comienzo de la terapia debe ser investigada y mantenida bajo revisión. En caso de linfoadenopatía persistente, se debe investigar su etiología. Si no existe una etiología clara de la linfoadenopatía o en presencia de mononucleosis infecciosa aguda, debe considerarse la suspensión de Protopic. No se ha establecido el efecto del tratamiento con Protopic pomada sobre el desarrollo del sistema inmunitario de los niños menores de 2 años de edad (ver sección Indicaciones terapéuticas). No se ha evaluado la eficacia y seguridad de Protopic pomada en el tratamiento de la dermatitis atópica clínicamente infectada. Antes de iniciar el tratamiento con Protopic pomada, se deben eliminar las infecciones clínicas en las zonas de tratamiento. Los pacientes con dermatitis atópica presentan predisposición a sufrir infecciones superficiales de la piel. El tratamiento con Protopic puede estar asociado a un aumento del riesgo de foliculitis y de infecciones virales por herpes (dermatitis por herpes simplex [eccema herpético], herpes simplex [herpes labial], erupción variceliforme de Kaposi) (ver sección Reacciones adversas). En presencia de estas infecciones se debe evaluar el balance entre riesgos y beneficios asociados al uso de Protopic. No se deben aplicar emolientes en la misma zona en las 2 horas anteriores y en las 2 horas siguientes a la aplicación de Protopic pomada. No se ha evaluado el uso concomitante de otros preparados tópicos. No existe experiencia con el uso concomitante de inmunosupresores o esteroides por vía sistémica. Hay que procurar evitar el contacto con los ojos y las mucosas. Si la pomada se aplica accidentalmente en estas zonas, hay que quitar la pomada frotando y/o aclarando la zona con agua. No se ha estudiado en pacientes el uso de Protopic pomada bajo oclusión. No se recomiendan los apósitos oclusivos. Como sucede con cualquier medicamento tópico, los pacientes deben lavarse las manos después de la aplicación si éstas no necesitan tratamiento. Tacrolimus se metaboliza principalmente en el hígado y, aunque las concentraciones sanguíneas tras la terapia tópica son bajas, en pacientes con insuficiencia hepática se debe utilizar con precaución la pomada. Advertencias sobre excipientes. Protopic pomada contiene butilhidroxitolueno (E321) como excipiente, que puede provocar reacciones locales en la piel (como dermatitis de contacto) o irritación de los ojos y membranas mucosas. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción. No se han realizado estudios formales de interacción con la pomada de tacrolimus. Tacrolimus no se metaboliza en la piel humana, lo que indica que no hay posibilidad de interacciones percutáneas que pudiesen afectar al metabolismo de tacrolimus. Tacrolimus que se absorbe y pasa al organismo se metaboliza a través del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) en el hígado. La absorción general a partir de la aplicación tópica de la pomada de tacrolimus es escasa (< 1,0 ng/ml) y es improbable que se vea afectada por el empleo concomitante de sustancias que se sabe que son inhibidores de CYP3A4. Sin embargo, no se puede descartar la posibilidad de interacciones, y debe llevarse a cabo con precaución la administración sistémica concomitante de inhibidores conocidos del CYP3A4 (por ej. eritromicina, itraconazol, ketoconazol y diltiazem) a pacientes con enfermedad eritrodérmica y/o diseminada. Población pediátrica. Se ha realizado un estudio de interacción con una vacuna conjugado con proteína frente a la Neisseria meningitidis del serogrupo C en niños de 2-11 años de edad. En él no se ha observado ningún efecto sobre la respuesta inmediata a la vacunación, la generación de memoria inmunitaria o inmunidad humoral y mediada por células. Fertilidad, embarazo y lactancia. Embarazo. No existen datos suficientes sobre la utilización de la pomada de tacrolimus en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva tras la administración por vía sistémica. Se desconoce el riesgo en seres humanos. Protopic pomada no debería utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario. Lactancia. Los datos en seres humanos demuestran que después de la administración por vía sistémica tacrolimus se excreta en la leche humana. Aunque los datos clínicos han mostrado que la exposición general a partir de la aplicación de la pomada de tacrolimus es escasa, no se recomienda la lactancia natural durante el tratamiento con Protopic pomada. Fertilidad. No existen datos sobre fertilidad. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. La influencia de Protopic pomada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Reacciones adversas. En los ensayos clínicos cerca del 50% de los pacientes ha experimentado algún tipo de irritación cutánea en la zona de aplicación. La sensación de quemazón y prurito fueron muy frecuentes, habitualmente de intensidad leve o moderada, y tendieron a resolverse una semana después de iniciarse el tratamiento. Una reacción adversa frecuente de irritación cutánea fue el eritema. También se ha observado con frecuencia sensación de calor, dolor, parestesia y exantema en la zona de aplicación. La intolerancia al alcohol (rubefacción facial o irritación cutánea tras el consumo de una bebida alcohólica) ha sido un hecho común. Los pacientes pueden presentar un mayor riesgo de foliculitis, acné e infecciones virales por herpes. A continuación se enumeran clasificadas por clase de órgano del sistema las reacciones adversas sospechosas de estar relacionadas con el tratamiento. Las frecuencias se definen como muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10) y poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes ≥1/10	Frecuentes ≥1/100,<1/10	Poco frecuentes ≥1/1000, <1/100	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones		Infecciones cutáneas locales con independencia de su etiología específica, que incluyen pero no se limitan a: Eccema herpético, Foliculitis, Herpes simplex, Infección por el virus del herpes, Erupción variceliforme de Kaposi*		Infección herpética oftálmica*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Intolerancia al alcohol (rubefacción facial o irritación cutánea tras el consumo de bebidas alcohólicas)		
Trastornos del sistema nervioso		Parestesias y disestesias (hiperestesia, sensación de quemazón)		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito	Acné*	Rosácea*, Lentigo*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Quemazón en la zona de aplicación, prurito en la zona de aplicación	Calor en la zona de aplicación, Eritema en la zona de aplicación, Dolor en la zona de aplicación, Irritación en la zona de aplicación, Parestesia en la zona de aplicación, Exantema en la zona de aplicación		Edema en la zona de aplicación*
Exploraciones complementarias				Aumento del nivel del fármaco* (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo)

* La reacción adversa fue notificada durante la experiencia post-comercialización

Post-comercialización: Se han notificado casos de enfermedades malignas, incluyendo linfomas cutáneos (por ejemplo linfomas cutáneos de las células T) y otros tipos de linfomas y cánceres de piel, en pacientes que usaban pomada de tacrolimus (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). Tratamiento de mantenimiento: En un estudio del tratamiento de mantenimiento (tratamiento dos veces a la semana) en adultos y en niños con dermatitis atópica moderada y grave, se observó que los siguientes acontecimientos adversos aparecían con más frecuencia que en el grupo control: impétigo en el lugar de aplicación (7,7% en niños) e infecciones en el lugar de aplicación (6,4% en niños y 6,3% en adultos). Notificación de sospechas de reacciones adversas. Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaRAM.es. Sobredosis. Es improbable una sobredosis tras la administración tópica. Si se ingiere el producto, son apropiadas las medidas generales de apoyo. Estas consisten en vigilancia de las constantes vitales y observación del estado clínico. Dada la naturaleza del excipiente de la pomada, no se recomiendan la inducción de los vómitos ni el lavado gástrico. DATOS FARMACÉUTICOS. Lista de excipientes. Parafina blanda blanca, Parafina líquida, Carbonato de propileno, Cera de abejas blanca, Parafina dura, Butilhidroxitolueno (E321), Todo-rac-α-tocoferol. Incompatibilidades. No procede. Periodo de validez. 3 años. Precauciones especiales de conservación. No conservar a temperatura superior a 25°C. Naturaleza y contenido del envase. Tubo laminado con un revestimiento interno de polietileno de baja densidad, provisto de un cierre de rosca de polipropileno de color blanco. Tamaño del envase: 10 g, 30 g y 60 g. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. Precauciones especiales de eliminación. Ninguna especial. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN. LEO Pharma A/S, Industriparken 55, 2750 Ballerup, Dinamarca. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN. EU/1/02/201/003. EU/1/02/201/004. EU/1/02/201/006. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN. Fecha de la primera autorización: 28 Febrero 2002. Fecha de la última renovación: 20 Noviembre 2006. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO. Junio 2018. PRESENTACIONES Y PVP (IVA). Tubo de 30g, C.N. 855338: 23,37 €. Tubo de 60g, C.N. 855908: 46,74€. Con receta médica. Financiado por el S.N.S. Aportación normal. Consulte la ficha técnica completa antes de prescribir. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu.

NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Protopic 0,03% pomada. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA. 1 g de Protopic 0,03% pomada contiene 0,3 mg de tacrolimus como tacrolimus monohidrato (0,03%). Excipiente con efecto conocido: Butilhidroxitolueno (E321) 15 microgramos/g pomada. Para consultar la lista completa de excipientes ver sección Lista de excipientes. FORMA FARMACÉUTICA. Pomada blanca o ligeramente amarillenta. DATOS CLÍNICOS. Indicaciones terapéuticas. Protopic 0,03% pomada está indicado en adultos, adolescentes y niños a partir de los 2 años de edad. Tratamiento de brotes. Adultos y adolescentes (16 años de edad y mayores): Tratamiento de la dermatitis atópica moderada o grave en adultos que no responden adecuadamente o que son intolerantes a las terapias convencionales como los corticosteroides tópicos. Niños (2 años de edad y mayores): Tratamiento de la dermatitis atópica moderada o grave en niños que fracasaron en la obtención de una respuesta adecuada a las terapias convencionales como los corticosteroides tópicos. Tratamiento de mantenimiento. Tratamiento de la dermatitis atópica de moderada a grave para la prevención de los brotes y la prolongación de intervalos sin brotes en pacientes que sufren con elevada frecuencia exacerbaciones de la enfermedad (es decir, que ocurren 4 ó más veces al año) que han tenido una respuesta inicial a un tratamiento de máximo 6 semanas con tacrolimus pomada dos veces al día (desaparición de las lesiones, prácticamente desaparición de las lesiones o lesiones levemente afectadas). Posología y forma de administración. El tratamiento con Protopic debe ser introducido por médicos con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la dermatitis atópica. Protopic se presenta en dos concentraciones, Protopic 0,03% y Protopic 0,1% pomada. Posología. Tratamiento de brotes. Protopic puede utilizarse para el tratamiento a corto plazo y para el tratamiento a largo plazo intermitente. El tratamiento no debe ser continuado a largo plazo. El tratamiento con Protopic debe iniciarse cuando aparezcan los primeros signos y síntomas. Se deben tratar todas las zonas afectadas de la piel con Protopic hasta que desaparezcan las lesiones, hasta que casi desaparezcan o hasta que se encuentren afectadas de forma leve. A partir de entonces, los pacientes son considerados apropiados para el tratamiento de mantenimiento (ver a continuación). Ante los primeros signos de recurrencia (brotes) de los síntomas de la enfermedad, se debe reiniciar el tratamiento. Adultos y adolescentes (de 16 años de edad y mayores): Se debe iniciar el tratamiento con Protopic 0,1% dos veces al día y continuará hasta la eliminación de la lesión. Si los síntomas se repiten, se debe reiniciar el tratamiento con Protopic 0,1% dos veces al día. Se debe intentar reducir la frecuencia de aplicación o utilizar la pomada de concentración inferior Protopic 0,03% si la situación clínica lo permite. Generalmente, se observa mejoría en la semana siguiente al inicio del tratamiento. Si no se observan signos de mejoría después de dos semanas de tratamiento, deben considerarse otras opciones de tratamiento. Personas de edad avanzada: No se han realizado estudios específicos en personas de edad avanzada. Sin embargo, la experiencia clínica disponible en esta población de pacientes no ha indicado la necesidad de un ajuste de dosis. Población pediátrica: Los niños (de 2 o más años) deben utilizar la concentración menor de Protopic 0,03% pomada. Se debe iniciar el tratamiento aplicándolo dos veces al día durante un máximo de tres semanas. Posteriormente se debe reducir la frecuencia de la aplicación a una vez al día hasta la desaparición de la lesión (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). Protopic pomada no debe usarse en niños menores de 2 años de edad hasta que no se disponga de más datos. Tratamiento de mantenimiento. Los pacientes que responden a un tratamiento de hasta 6 semanas utilizando tacrolimus pomada dos veces al día (desaparición de las lesiones, prácticamente desaparición de las lesiones o lesiones levemente afectadas) son adecuados para el tratamiento de mantenimiento. Adultos y adolescentes (de 16 años de edad y mayores): Los pacientes adultos deben utilizar Protopic 0,1% pomada. Protopic pomada debe aplicarse una vez al día dos veces por semana (por ejemplo, lunes y jueves) en las áreas habitualmente afectadas por dermatitis atópica para prevenir la progresión a brotes. Entre las aplicaciones deben transcurrir 2-3 días sin tratamiento con Protopic. Después de 12 meses de tratamiento el médico debe realizar una revisión de la situación del paciente y debe decidir si ha de continuar el tratamiento de mantenimiento en ausencia de datos de seguridad para el tratamiento de mantenimiento a partir de 12 meses. Si vuelven a aparecer signos de brotes, debe reiniciarse el tratamiento dos veces al día (ver la sección anterior de tratamiento de brotes). Personas de edad avanzada: No se han realizado estudios específicos en personas de edad avanzada (ver la sección anterior de tratamiento de brotes). Población pediátrica: Los niños (de 2 o más años) deben utilizar la concentración menor de Protopic 0,03% pomada. Protopic pomada debe aplicarse una vez al día dos veces por semana (por ejemplo, lunes y jueves) en las áreas habitualmente afectadas por dermatitis atópica para prevenir la progresión a brotes. Entre las aplicaciones deben transcurrir 2-3 días sin tratamiento con Protopic. En niños, la revisión de su situación al cabo de 12 meses de tratamiento, debe incluir la suspensión del tratamiento para evaluar la necesidad de continuar con esta posología y valorar la evolución de la enfermedad. Protopic pomada no debe usarse en niños de menos de 2 años de edad hasta que no se disponga de más datos. Forma de administración. Protopic pomada debe aplicarse como una capa fina en las zonas de la piel afectadas ó en las habitualmente afectadas. Protopic pomada se puede emplear en cualquier parte del cuerpo, como la cara, el cuello y las zonas de flexión, salvo en las mucosas. Protopic pomada no debe aplicarse bajo oclusión porque este método de administración no ha sido estudiado en pacientes (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). Contraindicaciones. Hipersensibilidad al principio activo, macrólidos en general, o a alguno de los excipientes incluidos en la sección Lista de excipientes. Advertencias y precauciones especiales de empleo. Se debe minimizar la exposición de la piel a la luz solar, y se debe evitar el empleo de luz ultravioleta (UV) de un solario, y la terapia con UVB o UVA en combinación con psoralenos (PUVA), mientras se usa Protopic pomada. Los médicos deben recomendar a los pacientes métodos adecuados para protegerse del sol, como la disminución del tiempo de exposición al sol, el empleo de filtros de protección solar, y cubrir la piel con ropa adecuada. Protopic pomada no debe ser aplicado a lesiones que se consideren potencialmente malignas o pre-malignas.El desarrollo de cualquier cambio nuevo diferente al eczema previo dentro de un área tratada debe ser revisado por el médico. No se recomienda el empleo de tacrolimus pomada en pacientes con un defecto de la barrera cutánea como, por ejemplo, síndrome de Netherton, ictiosis lamelar, eritrodermia generalizada o enfermedad cutánea de injerto contra huésped. Estas enfermedades de la piel pueden aumentar la absorción sistémica de tacrolimus. No se recomienda tampoco el uso oral de tacrolimus para tratar estas enfermedades cutáneas. Se han notificado casos post-comercialización de niveles aumentados de tacrolimus en sangre en estas enfermedades. Se debe proceder con especial cautela al aplicar Protopic a pacientes que presenten una alteración extensa de la piel durante un periodo de tiempo prolongado, especialmente en niños (ver sección Posología y forma de administración). Los pacientes, especialmente los pacientes pediátricos, deben ser evaluados de forma continua durante el tratamiento con Protopic con respecto a la respuesta al tratamiento y a la necesidad de continuar con el mismo. Después de 12 meses esta evaluación debe incluir la suspensión del tratamiento con Protopic en los pacientes pediátricos (ver sección Posología y forma de administración). No se conoce el potencial de inmunosupresión local (posiblemente dando lugar a infecciones o enfermedades malignas cutáneas) a largo plazo (por ej. a lo largo de un periodo de años). Protopic contiene tacrolimus como principio activo, un inhibidor de la calcineurina. En pacientes trasplantados se ha asociado un aumento del riesgo de desarrollar linfomas y enfermedades malignas cutáneas con una exposición sistémica prolongada para intensificar la inmunosupresión seguida de una administración sistémica de inhibidores de la calcineurina. En pacientes que utilizaban pomada de tacrolimus se han descrito casos de enfermedades malignas, incluidas enfermedad maligna cutánea (por ejemplo linfomas cutáneos de las células T) y otros tipos de linfoma, y cánceres de piel (ver sección Reacciones adversas). Protopic no se debe usar en pacientes con inmunodeficiencias congénitas o adquiridas, o en pacientes sometidos a terapia que produce inmunosupresión. No se han encontrado pacientes con dermatitis atópica tratados con Protopic que presenten niveles significativos de tacrolimus sistémico. La linfoadenopatía fue notificada en raras ocasiones en los ensayos clínicos (0,8%). La mayoría de estos casos estaban relacionados con infecciones (piel, tracto respiratorio, dientes) y se solucionaron con una terapia adecuada de antibióticos. Los pacientes trasplantados que reciben terapia inmunosupresora (por ej. tacrolimus sistémico) presentan un mayor riesgo de desarrollo de linfoma; por lo tanto, los pacientes que reciben Protopic y que desarrollan una linfoadenopatía se deben controlar para asegurarse que ésta se resuelve. La linfoadenopatía presente al comienzo de la terapia debe ser investigada y mantenida bajo revisión. En caso de linfoadenopatía persistente, se debe investigar su etiología. Si no existe una etiología clara de la linfoadenopatía o en presencia de mononucleosis infecciosa aguda, debe considerarse la suspensión de Protopic. No se ha establecido el efecto del tratamiento con Protopic pomada sobre el desarrollo del sistema inmunitario de los niños menores de 2 años de edad (ver sección Indicaciones terapéuticas). No se ha evaluado la eficacia y seguridad de Protopic pomada en el tratamiento de la dermatitis atópica clínicamente infectada. Antes de iniciar el tratamiento con Protopic pomada, se deben eliminar las infecciones clínicas en las zonas de tratamiento. Los pacientes con dermatitis atópica presentan predisposición a sufrir infecciones superficiales de la piel. El tratamiento con Protopic puede estar asociado a un aumento del riesgo de foliculitis y de infecciones virales por herpes (dermatitis por herpes simplex [eccema herpético], herpes simplex [herpes labial], erupción variceliforme de Kaposi) (ver sección Reacciones adversas). En presencia de estas infecciones se debe evaluar el balance entre riesgos y beneficios asociados al uso de Protopic. No se deben aplicar emolientes en la misma zona en las 2 horas anteriores y en las 2 horas siguientes a la aplicación de Protopic pomada. No se ha evaluado el uso concomitante de otros preparados tópicos. No existe experiencia con el uso concomitante de inmunosupresores o esteroides por vía sistémica. Hay que procurar evitar el contacto con los ojos y las mucosas. Si la pomada se aplica accidentalmente en estas zonas, hay que quitar la pomada frotando y/o aclarando la zona con agua. No se ha estudiado en pacientes el uso de Protopic pomada bajo oclusión. No se recomiendan los apósitos oclusivos. Como sucede con cualquier medicamento tópico, los pacientes deben lavarse las manos después de la aplicación si éstas no necesitan tratamiento. Tacrolimus se metaboliza principalmente en el hígado y, aunque las concentraciones sanguíneas tras la terapia tópica son bajas, en pacientes con insuficiencia hepática se debe utilizar con precaución la pomada. Advertencias sobre excipientes. Protopic pomada contiene butilhidroxitolueno (E321) como excipiente, que puede provocar reacciones locales en la piel (como dermatitis de contacto) o irritación de los ojos y membranas mucosas. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción. No se han realizado estudios formales de interacción con la pomada de tacrolimus. Tacrolimus no se metaboliza en la piel humana, lo que indica que no hay posibilidad de interacciones percutáneas que pudiesen afectar al metabolismo de tacrolimus. Tacrolimus que se absorbe y pasa al organismo se metaboliza a través del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) en el hígado. La absorción general a partir de la aplicación tópica de la pomada de tacrolimus es escasa (< 1,0 ng/ml) y es improbable que se vea afectada por el empleo concomitante de sustancias que se sabe que son inhibidores de CYP3A4. Sin embargo, no se puede descartar la posibilidad de interacciones, y debe llevarse a cabo con precaución la administración sistémica concomitante de inhibidores conocidos del CYP3A4 (por ej. eritromicina, itraconazol, ketoconazol y diltiazem) a pacientes con enfermedad eritrodérmica y/o diseminada. Población pediátrica. Se ha realizado un estudio de interacción con una vacuna conjugado con proteína frente a la Neisseria meningitidis del serogrupo C en niños de 2-11 años de edad. En él no se ha observado ningún efecto sobre la respuesta inmediata a la vacunación, la generación de memoria inmunitaria o inmunidad humoral y mediada por células. Fertilidad, embarazo y lactancia. Embarazo. No existen datos suficientes sobre la utilización de la pomada de tacrolimus en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva tras la administración por vía sistémica. Se desconoce el riesgo en seres humanos. Protopic pomada no debería utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario. Lactancia. Los datos en seres humanos demuestran que después de la administración por vía sistémica tacrolimus se excreta en la leche humana. Aunque los datos clínicos han mostrado que la exposición general a partir de la aplicación de la pomada de tacrolimus es escasa, no se recomienda la lactancia natural durante el tratamiento con Protopic pomada. Fertilidad. No existen datos sobre fertilidad. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. La influencia de Protopic pomada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Reacciones adversas. En los ensayos clínicos cerca del 50% de los pacientes ha experimentado algún tipo de irritación cutánea en la zona de aplicación. La sensación de quemazón y prurito fueron muy frecuentes, habitualmente de intensidad leve o moderada, y tendieron a resolverse una semana después de iniciarse el tratamiento. Una reacción adversa frecuente de irritación cutánea fue el eritema. También se ha observado con frecuencia sensación de calor, dolor, parestesia y exantema en la zona de aplicación. La intolerancia al alcohol (rubefacción facial o irritación cutánea tras el consumo de una bebida alcohólica) ha sido un hecho común. Los pacientes pueden presentar un mayor riesgo de foliculitis, acné e infecciones virales por herpes. A continuación se enumeran clasificadas por clase de órgano del sistema las reacciones adversas sospechosas de estar relacionadas con el tratamiento. Las frecuencias se definen como muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10) y poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes ≥1/10	Frecuentes ≥1/100,<1/10	Poco frecuentes ≥1/1000, <1/100	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones		Infecciones cutáneas locales con independencia de su etiología específica, que incluyen pero no se limitan a: Eccema herpético, Foliculitis, Herpes simplex, Infección por el virus del herpes, Erupción variceliforme de Kaposi*		Infección herpética oftálmica*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Intolerancia al alcohol (rubefacción facial o irritación cutánea tras el consumo de bebidas alcohólicas)		
Trastornos del sistema nervioso		Parestesias y disestesias (hiperestesia, sensación de quemazón)		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito	Acné*	Rosácea*, Lentigo*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Quemazón en la zona de aplicación, prurito en la zona de aplicación	Calor en la zona de aplicación, Eritema en la zona de aplicación, Dolor en la zona de aplicación, Irritación en la zona de aplicación, Parestesia en la zona de aplicación, Exantema en la zona de aplicación		Edema en la zona de aplicación*
Exploraciones complementarias				Aumento del nivel del fármaco* (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo)

* La reacción adversa fue notificada durante la experiencia post-comercialización

Post-comercialización: Se han notificado casos de enfermedades malignas, incluyendo linfomas cutáneos (por ejemplo linfomas cutáneos de las células T) y otros tipos de linfomas y cánceres de piel, en pacientes que usaban pomada de tacrolimus (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). Tratamiento de mantenimiento: En un estudio del tratamiento de mantenimiento (tratamiento dos veces a la semana) en adultos y en niños con dermatitis atópica moderada y grave, se observó que los siguientes acontecimientos adversos aparecían con más frecuencia que en el grupo control: impétigo en el lugar de aplicación (7,7% en niños) e infecciones en el lugar de aplicación (6,4% en niños y 6,3% en adultos). Población pediátrica: La frecuencia, tipo y gravedad de las reacciones adversas en niños son similares a las notificadas en adultos. Notificación de sospechas de reacciones adversas. Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaRAM.es. Sobredosis. Es improbable una sobredosis tras la administración tópica. Si se ingiere el producto, son apropiadas las medidas generales de apoyo. Estas consisten en vigilancia de las constantes vitales y observación del estado clínico. Dada la naturaleza del excipiente de la pomada, no se recomiendan la inducción de los vómitos ni el lavado gástrico. DATOS FARMACÉUTICOS. Lista de excipientes. Parafina blanda blanca, Parafina líquida, Carbonato de propileno, Cera de abejas blanca, Parafina dura, Butilhidroxitolueno (E321), Todo-rac-α-tocoferol. Incompatibilidades. No procede. Periodo de validez. 3 años. Precauciones especiales de conservación. No conservar a temperatura superior a 25°C. Naturaleza y contenido del envase. Tubo laminado con un revestimiento interno de polietileno de baja densidad, provisto de un cierre de rosca de polipropileno de color blanco. Tamaño del envase: 10 g, 30 g y 60 g. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. Precauciones especiales de eliminación. Ninguna especial. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN. LEO Pharma A/S, Industriparken 55, 2750 Ballerup, Dinamarca. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN. EU/1/02/201/001. EU/1/02/201/002. EU/1/02/201/005. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN. Fecha de la primera autorización: 28 Febrero 2002. Fecha de la última renovación: 20 Noviembre 2006. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO. Junio 2018. PRESENTACIONES Y PVP (IVA). Tubo de 30g, C.N. 857037: 36,47€. Tubo de 60g, C.N. 857052: 70,11€. Con receta médica. Financiado por el S.N.S. Aportación normal. Consulte la ficha técnica completa antes de prescribir. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu.

INICIO
CRÉDITOS
Adventan® + Protopic®

Conviértete en un PRO en el manejo de la dermatitis atópica con

Adventan®
0,1% metilprednisolona aceponato

Protopic®
(tacrolimus 0,03%, 0,1% pomada)

Dermatitis atópica bajo control

Elige **Adventan®** para un alivio del picor causado por la dermatitis atópica, en solo 2-3 días[1]

se puede usar desde los 4 meses
excepto la solución cutánea

Elige **Protopic®** como único inmunomodulador tópico con indicación para el tratamiento de mantenimiento en adultos y en niños.

Protopic® 0,1% P.V.P.
Tubo de 30g
23,37 €

Protopic® 0,1% P.V.P.
Tubo de 60g
46,74€

NUEVOS PRECIOS

INICIO
CRÉDITOS
Ficha técnica

L E O

Laboratorios LEO Pharma, S.A. 2020 ©. Todos los derechos reservados. Todas las marcas registradas de LEO que se mencionan pertenecen al grupo LEO.

1.Niedner R, Zaumseil R-P. Advantan milk/cream/ointment in children with atopic dermatitis and other inflammatory or eczematous dermatoses – an observational study in 558 children. Akt Dermatol 2004; 30: 200–203

H3 MAT-40640 Noviembre 2020